MONOGRAPHIE

AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

[Pr]SORIATANE®

Gélules d'acitrétine

Voie orale

acitrétine à 10 mg et à 25 mg

Traitement des troubles de la kératinisation

Allergan Inc.
1380 Rodick Road, Suite 300
Markham, ON
L3R 4G5

Date de révision : 4 avril 2025

Importateur/Distributeur au Canada
Aralez Pharmaceuticals Canada Inc.
Mississauga, ON L5N 6J5

Numéro de contrôle de la présentation : 292616

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	Avril 2025
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction psychiatrique	Avril 2025

TABLE DES MATIÈRES

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS 4

1.1 Pédiatrie (< 18 ans) 4

1.2 Gériatrie (≥ 65 ans) 4

2 CONTRE-INDICATIONS 4

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES 6

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 7

4.1 Considérations posologiques 7

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 7

4.4 Administration 7

4.5 Dose oubliée 8

5 SURDOSE 8

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 8

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 9

7.1 Populations particulières 17

7.1.1 Grossesse 17

7.1.2 Allaitement 17

7.1.3 Enfants et adolescents 17

7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans) 18

8 EFFETS INDÉSIRABLES 18

8.1 Aperçu des effets indésirables 18

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 18

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 1,0 %) 20

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives 21
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 23
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 24
9.1 Interactions médicamenteuses graves 24
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 25
9.3 Interactions médicament-comportement 25
9.4 Interactions médicament-médicament 25
9.5 Interactions médicament-aliment 26
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 26
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 26
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 27
10.1 Mode d'action 27
10.2 Pharmacodynamie 27
10.3 Pharmacocinétique 27
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 29
12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT 30
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 31
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 31
14 ÉTUDES CLINIQUES 31
14.1 Études cliniques par indication 31
15 MICROBIOLOGIE 31
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 31
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS 45

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

SORIATANE (acitrétine) est indiqué pour le traitement des affections suivantes :

- Psoriasis sévère (dont les formes érythrodermiques et pustuleuses)
- Autres troubles de la kératinisation

Le psoriasis sévère est une affection qui atteint plus de 10 % de la surface corporelle ou qui est invalidante du point de vue physique, professionnel ou psychologique.

En raison des effets indésirables significatifs associés à son emploi, SORIATANE doit être réservé aux patients atteints des affections précitées qui ne répondent pas au traitement standard ou qui ne le tolèrent pas. SORIATANE doit être prescrit uniquement par des médecins avertis et expérimentés dans l'emploi de rétinoïdes à action générale qui comprennent le risque d'effets tératogènes liés au traitement par SORIATANE (voir **2 CONTRE-INDICATIONS**, **3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**, **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **7.1.1 Grossesse**, **7.1.2 Allaitement**). Il est recommandé de limiter toutes les ordonnances de SORIATANE à une provision de 1 mois de façon à encourager les patients à retourner voir leur médecin pour un suivi régulier.

La plupart des patients ont une rechute après l'arrêt du traitement. Lorsqu'ils étaient indiqués du point de vue clinique, les cycles ultérieurs de traitement ont donné des résultats thérapeutiques similaires.

1.1 Pédiatrie (< 18 ans)

L'utilisation de SORIATANE chez les enfants n'est pas recommandée (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **7.1.3 Enfants et adolescents**).

1.2 Gériatrie (≥ 65 ans)

On peut s'attendre à ce que les effets du vieillissement augmentent certains des risques associés au traitement par l'acitrétine (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **7.1.4. Personnes âgées**).

2 CONTRE-INDICATIONS

SORIATANE (acitrétine) est contre-indiqué durant la grossesse. SORIATANE est fortement tératogène et ne doit pas être utilisé par les femmes qui sont enceintes ou qui ont l'intention de le devenir.

SORIATANE est également contre-indiqué chez la femme apte à procréer à moins que la patiente ait utilisé une méthode de contraception efficace pendant 4 semaines avant le traitement et qu'elle en poursuive l'emploi durant le traitement et pendant au moins 3 ans après la fin du traitement. SORIATANE ne doit pas être utilisé par les femmes susceptibles de ne pas utiliser une méthode fiable de contraception pendant la durée du traitement et pour une période d'au moins 3 ans après la fin du traitement. Il est connu que les rétinoïdes provoquent un très haut pourcentage de graves anomalies congénitales consécutivement à une exposition *in utero*. Tout fœtus exposé au médicament court le risque d'être touché. Il n'existe aucun moyen précis de déterminer si un fœtus exposé a été touché. Le risque de donner naissance à un enfant malformé est exceptionnellement élevé si l'acitrétine est administrée avant ou pendant la grossesse ainsi que dans les 3 ans qui suivent la prise de la dernière dose, indépendamment de la durée de tout traitement antérieur. Par la suite, la patiente et son médecin doivent évaluer les risques et la pertinence de cesser les mesures

contraceptives efficaces, en se basant sur les données disponibles les plus récentes. *Il faut que toutes les conditions énoncées sous la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS soient remplies avant de prescrire* SORIATANE à toute femme apte à procréer. Voir **3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES** et **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **7.1.1 Grossesse**.

Selon des données cliniques, l'ingestion simultanée d'acitrétine et d'éthanol a été associée à la formation d'étrétinate, substance qui a une demi-vie d'élimination beaucoup plus longue que celle de l'acitrétine. Puisque la plus longue demi-vie d'élimination de l'étrétinate augmenterait la durée du pouvoir tératogène du médicament chez la femme, les patientes doivent s'abstenir d'ingérer de l'éthanol pendant le traitement par SORIATANE ainsi qu'au cours des 2 mois qui suivent l'arrêt du traitement.

Si la patiente devient enceinte durant son traitement par SORIATANE, elle doit cesser immédiatement le traitement et décider avec son médecin s'il est souhaitable de mener la grossesse à terme.

SORIATANE doit être prescrit uniquement par des médecins expérimentés dans l'emploi de rétinoïdes à action générale. Voir **1 INDICATIONS**.

SORIATANE est également contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients qui présentent une hypersensibilité à l'acitrétine, à l'un des ingrédients de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir **6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- Patients qui présentent une hypersensibilité à d'autres rétinoïdes, à la vitamine A ou à ses métabolites.
- Allaitement au sein / mères qui allaitent : Les données cliniques indiquent que l'acitrétine passe dans le lait humain. Par conséquent, les mères qui allaitent ne doivent pas prendre SORIATANE à cause des risques d'effets indésirables graves chez le nourrisson. Les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins 3 ans après l'arrêt de SORIATANE.
- Consommation d'alcool (présent dans des boissons, des aliments ou des médicaments) :
  - Chez les femmes aptes à procréer pendant le traitement par SORIATANE : Elles doivent s'abstenir de toute consommation d'alcool durant le traitement et les 2 mois qui suivent la fin du traitement. Des données cliniques indiquent que l'ingestion concomitante d'acitrétine et d'alcool peut donner lieu à la formation d'étrétinate, le promédicament de l'acitrétine. Des concentrations mesurables d'étrétinate ont été détectées dans des échantillons plasmatiques de patients ayant reçu SORIATANE. L'étrétinate est fortement tératogène, et sa demi-vie (d'environ 120 jours) est plus longue que celle de l'acitrétine. On n'a pas déterminé combien de temps il faut attendre après la fin du traitement par SORIATANE pour assurer qu'il ne subsiste aucune quantité décelable d'étrétinate dans le sang. L'étrétinate a une longue phase d'élimination. Lorsqu'on a utilisé l'étrétinate comme traitement principal, cette substance a été décelée dans le sang de certains patients jusqu'à 2,9 ans après l'arrêt du traitement.
  - Il est conseillé aux patients de sexe masculin d'éviter ou de limiter la consommation d'alcool pendant le traitement par SORIATANE ainsi que durant les 2 mois qui suivent la fin du traitement.
  - On ignore si des substances autres que l'éthanol sont associées à la transestérification de l'acitrétine en étrétinate. Voir **9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.

- Patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique ou rénal grave.
- Patients ayant depuis longtemps un taux anormalement élevé de lipides sanguins.
- Patients prenant des tétracyclines. Étant donné que l'acitrétine et la tétracycline peuvent provoquer une augmentation de la pression intracrânienne, leur utilisation conjointe est contre-indiquée. Voir **9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.
- Patients sous méthotrexate. On a fait état d'un risque accru d'hépatite consécutivement à l'utilisation concomitante de méthotrexate et d'étrétinate. Par conséquent, l'utilisation conjointe de méthotrexate et d'acitrétine est également contre-indiquée. Voir **9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.
- Hypervitaminose A. L'administration de l'acitrétine en concomitance avec la vitamine A ou d'autres rétinoïdes est contre-indiquée en raison du risque accru d'hypervitaminose A. Voir **9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Prévention de la grossesse :

SORIATANE doit être prescrit uniquement par des médecins expérimentés dans l'emploi de rétinoïdes à action générale. Voir **1 INDICATIONS**.

Des renseignements complets sur le risque tératogène et les mesures strictes de prévention de la grossesse doivent être fournies par le médecin à tous les patients, hommes et femmes. De plus, quand le médecin prescrit ce médicament à des femmes aptes à procréer, il doit utiliser le Programme de prévention de la grossesse du fabricant de SORIATANE. Le Programme de prévention de la grossesse comprend 2 livrets éducatifs : un livret de directives générales s'adressant à tous les patients (hommes et femmes) et un livret sur le Programme de prévention de la grossesse qui contient des renseignements à l'intention des femmes aptes à procréer, notamment sur les mesures contraceptives efficaces obligatoires et les tests de grossesse spécifiés. Tous les patients (hommes et femmes) doivent prendre connaissance de cette information au cours de la période d'évaluation initiale avant que ne débute la prise SORIATANE, et le médecin prescripteur doit guider ses patients dans ce processus. La liste de contrôle des critères à respecter dans le cadre du Programme de prévention de la grossesse doit être remplie par le médecin lors de l'évaluation initiale de toute femme apte à procréer. De plus, le livret du Programme de prévention de la grossesse comprend des questions d'auto-évaluation par la patiente et des réponses pour améliorer la compréhension du risque tératogène. Tous les patients (hommes et femmes) doivent lire, comprendre et signer le Formulaire de consentement éclairé du Programme de prévention de la grossesse. Voir **2 CONTRE-INDICATIONS** et **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Santé reproductive**, **7.1.1 Grossesse** et **7.1.2 Allaitement**. **Les documents du Programme de prévention de la grossesse sont disponibles sur le site www.soriatane.ca.**

Fonction hépatique : Des cas d'ictère accompagné d'une hausse des taux sériques de bilirubine et des transaminases, d'hépatite toxique et de lésions hépatiques aiguës réversibles se sont produits chez des patients ayant reçu SORIATANE au cours des études cliniques. Des cas d'hépatite et de décès d'origine hépatique se sont produits chez des patients qui prenaient de l'étrétinate (dont l'acitrétine est le métabolite actif). Il convient d'évaluer la fonction hépatique avant de commencer le traitement par SORIATANE et de la surveiller pendant le traitement. Voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique** et **Surveillance et**

examens de laboratoire.

Système nerveux : On a fait état de rares cas de pseudo-tumeur cérébrale (hypertension intracrânienne bénigne) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux).

Fonction psychiatrique : Le traitement par des rétinoïdes à action générale peut causer des changements d'humeur tels qu'irritabilité, agressivité, dépression, trouble psychotique, idées suicidaires / automutilation et suicide (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction psychiatrique).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

SORIATANE doit être prescrit uniquement par des médecins qualifiés qui ont de l'expérience dans l'emploi des rétinoïdes à action générale et qui comprennent le risque d'effets tératogènes liés au traitement par SORIATANE. Lorsqu'ils prescrivent ce médicament, les médecins doivent utiliser le Programme de prévention de la grossesse du fabricant de SORIATANE.Des renseignements complets sur le risque tératogène et les mesures strictes de prévention de la grossesse doivent être fournis par le médecin à tous les patients, hommes et femmes. Voir **2 CONTRE-INDICATIONS** et **3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**.

La pharmacocinétique, l'efficacité clinique et la fréquence des effets indésirables de SORIATANE varient d'un patient à l'autre. La posologie nécessaire pour obtenir un effet thérapeutique maximal et un minimum d'effets indésirables doit être adaptée à chaque cas.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Les gélules doivent être prises de préférence 1 fois par jour au cours d'un repas ou après un repas. Ce qui suit sert de guide :

Traitement initial

Le traitement par SORIATANE devrait débuter à la posologie de 25 mg par jour prise en 1 seule dose avec le repas principal. Après 4 semaines, si la réponse n'est pas satisfaisante et s'il n'y a pas d'effets toxiques, on peut graduellement augmenter la dose jusqu'à un maximum de 75 mg par jour. Au besoin, on peut diminuer la dose en vue de réduire au minimum les effets indésirables.

Traitement d'entretien

Psoriasis : Après la réponse initiale au traitement, on peut prescrire des doses d'entretien de 25 à 50 mg par jour. La dose d'entretien doit être établie en fonction de l'efficacité clinique et de la tolérabilité. Dans certains cas, il peut être nécessaire d'augmenter la dose jusqu'à un maximum de 75 mg par jour.

En général, le traitement devrait être interrompu lorsque les lésions ont suffisamment disparu. Les rechutes peuvent être traitées de la façon indiquée pour le traitement initial.

Autres troubles de la kératinisation : Pour les troubles de la kératinisation, les doses d'entretien peuvent aller de 10 mg à un maximum de 50 mg par jour.

4.4 Administration

Les gélules doivent être prises de préférence 1 fois par jour au cours d'un repas ou après un repas.

4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être prise dès que l'oubli est constaté. Cependant, s'il est bientôt l'heure de la prochaine dose, la dose oubliée doit être omise, et le patient doit reprendre son horaire de traitement habituel. Il ne faut pas doubler la dose le lendemain.

5 SURDOSE

Aucun cas de surdosage aigu par SORIATANE (acitrétine) n'a été signalé jusqu'à maintenant. En cas de surdosage aigu, il faut arrêter le traitement par l'acitrétine immédiatement. Un lavage d'estomac devrait être envisagé au cours des premières heures suivant une surdose par ingestion. Les signes et les symptômes d'un surdosage par SORIATANE sont identiques à ceux d'une intoxication aiguë par la vitamine A : céphalées intenses, nausées ou vomissements, somnolence, irritabilité et prurit. Un traitement spécifique n'est pas nécessaire en raison de la faible toxicité aiguë de la préparation. On a signalé une augmentation de la pression intracrânienne dans des cas de surdosage vitaminique A, tant aigus que chroniques, et lors de l'administration de doses thérapeutiques de SORIATANE. Il faut surveiller étroitement les patients ayant pris une dose excessive de SORIATANE en vue de déceler tout signe d'hypertension intracrânienne. Si le surdosage survient chez un patient recevant déjà des doses thérapeutiques de SORIATANE, on doit interrompre immédiatement l'administration du médicament.

Toutes les femmes aptes à procréer qui ont pris une dose excessive de SORIATANE doivent :

- se prêter à un test de grossesse au moment du surdosage.
- utiliser une forme de contraception efficace pendant au moins 3 ans après le surdosage.

Si le test de grossesse est positif, la patiente doit recevoir des conseils complets sur les risques graves pour le fœtus que provoque l'exposition à SORIATANE. Le médecin et la patiente doivent discuter s'il est souhaitable de mener la grossesse à terme. Voir **2 CONTRE-INDICATIONS**, **3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES** et **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Santé reproductive, Risque tératogène**.

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée au médicament, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Table 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	10 mg, 25 mg	Ingrédients non médicinaux : gélatine, glucose (liquide séché par nébulisation), cellulose microcristalline et ascorbate de sodium Gélule : gélatine, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune et dioxyde de titane Encre d'imprimerie : hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir, alcool isopropylique, alcool

		butylique, propylèneglycol et gomme laque

SORIATANE 10 : Gélule de gélatine dure contenant 10 mg d'acitrétine. Gélules brunes et blanches portant l'inscription « 10 » à l'encre noire.

SORIATANE 25 : Gélule de gélatine dure contenant 25 mg d'acitrétine. Gélules brunes et jaunes portant l'inscription « 25 » à l'encre noire.

SORIATANE en gélules à 10 mg ou à 25 mg est présenté en emballages alvéolés munis d'une « pellicule enfonçable » de 30 gélules par unité.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir **3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**.

Généralités

- Aggravation transitoire :

Les patients doivent être informés qu'une aggravation transitoire de leur psoriasis peut survenir au cours de la période initiale de traitement par SORIATANE (acitrétine), mais elle ne nécessite habituellement aucun ajustement posologique.

Il convient de souligner que, à l'heure actuelle, toutes les conséquences de l'administration à vie de l'acitrétine ne sont pas connues.

- Don de sang :

Les femmes aptes à procréer ne doivent pas recevoir de transfusion de sang provenant de patients traités par SORIATANE. Par conséquent, le don de sang provenant de tout patient (homme ou femme) traité par SORIATANE est interdit durant le traitement et pendant 3 ans après la fin du traitement par SORIATANE en raison du risque pour les femmes aptes à procréer qui recevraient du sang de patients traités par SORIATANE.

Appareil cardiovasculaire

Il faut doser le cholestérol sérique et les triglycérides sériques (à jeun) avant le début du traitement par SORIATANE et par la suite à intervalles de 4 semaines jusqu'à ce que l'on ait établi l'effet du médicament sur les lipides, ce qui prend généralement de 4 à 8 semaines. Ensuite, le dosage doit se faire tous les 3 mois pendant le traitement. On a noté une hausse des taux sériques de triglycérides chez environ 65 % des patients ayant reçu SORIATANE durant les études cliniques. Les taux de lipoprotéines de haute densité (HDL) ont diminué chez environ 30 % des patients. On a signalé une hausse de la cholestérolémie chez environ 9 % des patients. Ces effets de SORIATANE ont été réversibles à l'arrêt du traitement.

Chez les patients souffrant de diabète, d'alcoolisme ou d'obésité ou présentant des facteurs de risque cardiovasculaire ou un trouble du métabolisme des lipides qui sont traités par l'acitrétine, il peut être nécessaire de vérifier plus fréquemment les taux sériques de lipides et (ou) la glycémie.

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

L'hypertriglycéridémie et des taux réduits de HDL peuvent augmenter le risque cardiovasculaire d'un patient. De plus, l'élévation du taux sérique de triglycérides à plus de 800 mg/dL a été associée à la pancréatite fulminante mortelle. Il faut donc s'efforcer de normaliser toute hausse significative du taux de triglycérides ou toute diminution du taux des HDL par une réduction du poids ou par une diminution de l'apport alimentaire en graisses et de la consommation d'alcool tout en poursuivant le traitement par SORIATANE. La consommation d'alcool est contre-indiquée pendant le traitement par SORIATANE ainsi que durant les 2 mois qui suivent la fin du traitement. Voir **2 CONTRE-INDICATIONS**, **3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**, **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Surveillance et examens de laboratoire** et **8 EFFETS INDÉSIRABLES**.

Si, malgré ces mesures, l'hypertriglycéridémie et un faible taux de HDL persistent, il convient alors d'envisager l'arrêt du traitement par SORIATANE. Si ces conditions persistent, on ne peut pas exclure un risque associé d'athérogenèse. Des rapports postcommercialisation font état de cas d'infarctus aigu du myocarde, de thromboembolie et d'accident vasculaire cérébral chez des patients traités par SORIATANE. Voir **8 EFFETS INDÉSIRABLES**.

Des cas d'hyperperméabilité capillaire / de syndrome de l'acide rétinoïque ont été signalés avec le traitement par l'acitrétine après la commercialisation du produit.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il faut faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation d'un véhicule ou de machines potentiellement dangereuses.

Une diminution de la vision nocturne et une vision trouble ont été signalées en lien avec le traitement par l'acitrétine (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Fonction visuelle**). Il faut avertir les patients de l'éventualité de ce problème et leur conseiller d'être prudents lorsqu'ils conduisent ou utilisent un véhicule la nuit.

Oreille/nez/gorge

Une déficience auditive et des tintements dans les oreilles ont été signalés chez quelques patients traités par SORIATANE. Les patients qui présentent ces problèmes doivent arrêter le traitement par SORIATANE et être orientés vers un spécialiste afin de subir une évaluation plus approfondie.

Système endocrinien et métabolisme

- Tolérance au glucose :

Chez les diabétiques et les patients qui présentent des facteurs de risque ou ont des antécédents familiaux de diabète, les rétinoïdes peuvent modifier la tolérance au glucose. Il faut donc surveiller la glycémie plus souvent au début du traitement. Des valeurs élevées de la glycémie à jeun ont été signalées, et de nouveaux cas de diabète ont été diagnostiqués pendant le traitement par SORIATANE. Voir **2 CONTRE-INDICATIONS**, **3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**, **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Surveillance et examens de laboratoire**, **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **Tableau 4**, **Sulfonylurée (glyburide)**, et **8 EFFETS INDÉSIRABLES**.

Appareil digestif

On a observé une relation temporelle entre l'administration de rétinoïdes et la survenue de maladies inflammatoires de l'intestin (y compris l'iléite régionale, la colite et des hémorragies) chez des personnes sans antécédents de troubles intestinaux. Par conséquent, on peut s'attendre à ce que certains patients traités par SORIATANE puissent développer une maladie inflammatoire de l'intestin. Les patients présentant des douleurs abdominales, des saignements rectaux ou une diarrhée sévère

devraient cesser immédiatement de prendre SORIATANE.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

- Hépatotoxicité :

La fonction hépatique doit être évaluée avant d'amorcer le traitement par SORIATANE, toutes les 4 semaines durant les 2 premiers mois de traitement, puis au moins tous les 3 mois pendant le traitement. Si les résultats obtenus sont anormaux, les analyses devront être effectuées toutes les semaines. Si la fonction hépatique se détériore ou ne revient pas à la normale, on doit arrêter d'administrer SORIATANE. Dans ces cas, il est souhaitable de continuer à surveiller la fonction hépatique pendant au moins 3 mois. On a noté une hausse des taux d'AST (SGOT), d'ALT (SGPT) ou de LDH chez 20 à 28 % des patients traités par SORIATANE. Un des 329 patients ayant reçu SORIATANE dans le cadre des études cliniques a eu un ictère clinique, accompagné d'une hausse des taux sériques de bilirubine et des transaminases, considéré comme étant peut-être lié au traitement par SORIATANE. Les résultats des tests de la fonction hépatique effectués chez ce patient sont redevenus normaux après l'interruption du traitement par SORIATANE.

Si une hépatotoxicité est soupçonnée durant le traitement par SORIATANE, il faut interrompre la prise du médicament et effectuer des examens plus poussés pour établir la cause du problème.

Dans le cadre d'études cliniques, 652 patients ont reçu de l'étrétinate (l'acitrétine en est le métabolite actif). Dix d'entre eux ont présenté une hépatite clinique ou histologique dont le lien avec le traitement par l'étrétinate était considéré comme possible ou probable. Quatre décès liés à l'hépatite ont été signalés à l'échelle mondiale; 2 de ces patients avaient reçu de l'étrétinate pendant 1 mois ou moins avant de présenter des symptômes d'hépatite. Voir **2 CONTRE-INDICATIONS**, **3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**, **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Surveillance et examens de laboratoire**, et **8 EFFETS INDÉSIRABLES**.

- Pancréatite :

On a fait état de quelques cas de pancréatite fulminante mortelle chez des patients traités par SORIATANE et d'autres rétinoïdes. Dans certains cas, la pancréatite a été associée à une hausse des taux sériques de triglycérides qui ont dépassé 800 mg/dL ou 9 mmol/L. Voir **8 EFFETS INDÉSIRABLES**. 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 SORIATANE doit être interrompu si l'hypertriglycéridémie ne peut être maîtrisée ou si des symptômes de pancréatite surviennent.

Système immunitaire

Des réactions anaphylactiques ont été rapportées très rarement. Chez les individus traités par un rétinoïde à action générale, ces réactions se sont révélées plus graves lorsqu'il y avait eu exposition préalable à des rétinoïdes topiques. Les réactions allergiques graves, dont l'hypersensibilité à l'acitrétine, commandent l'interruption du traitement et une étroite surveillance.

Surveillance et examens de laboratoire

- Tests de grossesse :

Avant le début du traitement par SORIATANE, 2 tests de grossesse (ayant un seuil de sensibilité d'au moins 25 mUI/mL) doivent être effectués dans un laboratoire autorisé. Le premier test (dont le résultat doit être négatif) est effectué lors de l'évaluation initiale alors qu'on envisage le traitement par SORIATANE, et le second test (de confirmation) (dont le résultat doit aussi être négatif) sera effectué

tout au plus 3 jours avant que la première dose ne soit administrée. Pendant le traitement, des tests de grossesse doivent être réalisés à intervalles de 28 jours. Un test de grossesse dont le résultat doit être négatif, réalisé tout au plus dans les 3 jours préalables aux consultations mensuelles pour le renouvellement de l'ordonnance, est obligatoire. Après l'arrêt du traitement, les tests de grossesse doivent être effectués à intervalles de 1 à 3 mois pendant une période de 3 ans après l'administration de la dernière dose. Voir **3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES** et **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive, Risque tératogène**.

- Surveillance des lipides :

Il faut doser le cholestérol sérique et les triglycérides sériques (à jeun) avant d'amorcer le traitement par l'acitrétine, puis à intervalles de 4 semaines jusqu'à ce que l'on ait établi l'effet du médicament sur les lipides, ce qui prend généralement de 4 à 8 semaines et, par la suite, tous les 3 mois durant le traitement. Voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Appareil cardiovasculaire**.

Chez les patients souffrant de diabète, d'alcoolisme ou d'obésité ou présentant des facteurs de risque cardiovasculaire ou un trouble du métabolisme des lipides qui sont traités par l'acitrétine, il est nécessaire de vérifier plus fréquemment les taux sériques de lipides et (ou) la glycémie et d'autres indicateurs cardiovasculaires, par exemple, la tension artérielle. Voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Appareil cardiovasculaire**.

- Surveillance du glucose :

Chez les diabétiques et les patients qui présentent des facteurs de risque ou ont des antécédents familiaux de diabète, les rétinoïdes peuvent modifier la tolérance au glucose. Il faut donc surveiller la glycémie plus souvent au début du traitement. Voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Système endocrinien et métabolisme**.

- Signes de dépression :

Si des symptômes de dépression apparaissent ou s'aggravent durant la prise de SORIATANE, le traitement doit être interrompu promptement, et le patient doit être dirigé vers les ressources qui lui permettront de recevoir une évaluation, un traitement et un counseling psychiatriques appropriés. Voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Fonction psychiatrique**.

- Fonction hépatique :

La fonction hépatique doit être évaluée avant d'amorcer le traitement par SORIATANE, toutes les 4 semaines durant les 2 premiers mois de traitement, puis au moins tous les 3 mois pendant le traitement. Si les résultats obtenus sont anormaux, les analyses devront être effectuées toutes les semaines ou l'on devra arrêter le traitement. Toutefois, il est souhaitable de continuer à surveiller la fonction hépatique pendant au moins 3 mois. On a noté une hausse des taux d'AST (SGOT), d'ALT (SGPT) ou de LDH chez 20 à 28 % des patients traités par SORIATANE. Voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**.

- Os :

Les adultes, et plus particulièrement les personnes âgées, recevant un traitement par SORIATANE doivent être examinés périodiquement afin que soient détectées de potentielles anomalies de l'ossification. En cas de telles anomalies, on doit discuter de l'arrêt du traitement avec le patient, après une soigneuse analyse des risques et des avantages.

Appareil musculosquelettique

Dans les études cliniques ayant porté sur SORIATANE, on a évalué les patients de façon prospective en vue de déceler tout signe de formation ou de modification d'anomalies osseuses au niveau de la colonne vertébrale après 6 mois de traitement. Parmi les 262 patients traités par SORIATANE, 7 % présentaient des anomalies préexistantes de la colonne qui se sont modifiées ou qui ont progressé. Les modifications comprenaient : bec-de-perroquet, ossification intervertébrale antérieure, hyperostose squelettique idiopathique diffuse et rétrécissement ou destruction de l'espace vertébral cervical. Au cours de la période de 6 mois d'observation, aucune modification osseuse n'a été observée chez les patients dont les radiographies étaient normales avant le traitement. D'autres rétinoïdes, dont l'étrétinate, ont été associés à la formation de calcification extraosseuse et (ou) d'hyperostose. On a signalé des cas de calcification des ligaments de la colonne vertébrale, des tendons d'insertion des bras et des jambes et des membranes intraosseuses au niveau des bras et des jambes. Des modifications hyperostosiques au niveau des vertèbres, des avant-bras, des hanches, des acétabulums, des jambes et des calcanéums ont également été signalées. On ne sait pas si la calcification extraosseuse et (ou) l'hyperostose sont progressives. Il peut être utile de prendre des radiographies de la colonne cervicale, dorsale et lombaire avant le traitement lorsqu'on surveille les patients recevant un traitement de longue durée par SORIATANE. Il peut être important de déceler le plus tôt possible tout symptôme musculosquelettique associé à SORIATANE. Certaines données indiquent que les modifications visibles par scintigraphie surviennent avant les changements décelés par radiographie. Les modifications décelées à la scintigraphie peuvent disparaître après l'arrêt du traitement par SORIATANE, mais les modifications visibles à la radiographie peuvent persister. Il peut être important de soumettre les patients recevant SORIATANE à des scintigraphies osseuses puisque les modifications révélées par cet examen semblent précéder les modifications visibles à la radiographie.

Les adultes, et plus particulièrement les personnes âgées, recevant un traitement de longue durée par SORIATANE doivent être examinés périodiquement afin que soient détectées de potentielles anomalies de l'ossification. En cas de telles anomalies, on doit discuter de l'arrêt du traitement avec le patient, après une soigneuse analyse des risques et des avantages. Voir **1 INDICATIONS** et **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Surveillance et examens de laboratoire**.

Les possibles effets indésirables apparentés qui ont été liés à l'utilisation de SORIATANE et d'autres rétinoïdes sont : ostéoporose, ostéopénie, fracture osseuse, retard de consolidation de fractures osseuses, myalgies, arthralgies et hausse du taux sérique de créatine phosphokinase.

Quelques cas de changements osseux chez des enfants recevant un traitement de longue durée par l'étrétinate ont été signalés, dont une ossification prématurée des cartilages de conjugaison (épiphysaires), une hyperostose squelettique et une calcification extraosseuse. Voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **7.1.3 Enfants et adolescents**.

Système nerveux

- Hypertension intracrânienne bénigne (pseudo-tumeur cérébrale) :

SORIATANE et d'autres rétinoïdes ont été associés à de rares cas d'hypertension intracrânienne bénigne (pseudo-tumeur cérébrale). Les premiers signes et symptômes de ce trouble comprennent céphalées, nausées, vomissements et troubles visuels. Les patients présentant ces symptômes doivent être avisés de cesser immédiatement le traitement par l'acitrétine. On doit les examiner à la recherche d'œdème papillaire et les adresser à un neurologue pour évaluation et traitement. Voir **3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**.

Comme les tétracyclines peuvent également augmenter la pression intracrânienne, il faut éviter leur

utilisation en association avec SORIATANE. Voir **2 CONTRE-INDICATIONS** et **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.

Fonction visuelle

On a noté des effets ophtalmiques liés au médicament (sécheresse oculaire, irritation oculaire, chute des sourcils et des cils, blépharite et (ou) formation de croûtes au niveau des paupières, photophobie, rougeurs, orgelets récidivants, pannus et lésions cornéennes sous-épithéliales) durant le traitement par SORIATANE chez 29 % des 252 patients qui ont été soumis à des examens ophtalmologiques. Les patients doivent être avertis qu'ils pourraient moins bien tolérer leurs verres de contact durant la période initiale du traitement.

Quelques patients ont fait état d'une baisse de la vision nocturne et d'une vue brouillée. Il faut avertir les patients de l'éventualité de tels problèmes et leur conseiller d'être prudents lorsqu'ils conduisent ou utilisent un véhicule la nuit. **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Conduite de véhicules et utilisation de machines**.

Les autres effets ophtalmiques observés chez les patients traités par l'étrétinate (promédicament de l'acitrétine) sont les suivants : baisse de l'acuité visuelle, cataracte sous-capsulaire postérieure minime, iritis, hémorragie rétinienne tachetée et scotome.

Les patients traités par SORIATANE doivent être surveillés étroitement à la recherche de problèmes de la vue, et tout patient éprouvant des troubles visuels doit cesser de prendre ce médicament et consulter un ophtalmologiste.

Fonction psychiatrique

Le traitement par des rétinoïdes à action générale peut occasionner des changements d'humeur incluant irritabilité, comportement agressif et dépression. La dépression, le trouble psychotique et (ou) d'autres symptômes psychiatriques tels que sentiments agressifs ou pensées d'automutilation / suicidaires ont été rapportés chez des patients prenant des rétinoïdes à action générale, ainsi que chez les patients prenant SORIATANE. Tous les patients doivent être examinés et suivis en vue de déceler l'apparition ou l'aggravation de symptômes de dépression durant le traitement. Avant d'instaurer un traitement par SORIATANE, le médecin doit déterminer si le patient est déprimé ou présente des antécédents de dépression, y compris des antécédents familiaux de dépression majeure. Si des symptômes de dépression apparaissent ou s'aggravent durant la prise de SORIATANE, le traitement doit être interrompu promptement, et le patient doit être dirigé vers les ressources qui lui permettront de recevoir une évaluation, un traitement et un counseling psychiatriques appropriés au besoin. Toutefois, l'arrêt du traitement par SORIATANE pourrait ne pas soulager les symptômes et, par conséquent, une évaluation psychologique ou psychiatrique plus approfondie pourrait être nécessaire. Voir **3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**.

Santé reproductive

Risque tératogène

SORIATANE (acitrétine) est fortement tératogène. L'emploi chez l'être humain de rétinoïdes à action générale a été associé à des malformations congénitales. Le risque d'anomalies fœtales importantes (p. ex. anomalies craniofaciales, malformations cardiaques et vasculaires ou malformations du système nerveux central (SNC), anomalies squelettiques et du thymus) est extrêmement élevé si une grossesse survient durant le traitement par SORIATANE ou pendant les 3 années qui suivent l'arrêt du traitement. Tout fœtus exposé au médicament peut être touché. Le risque de donner naissance à un enfant

malformé est exceptionnellement élevé si l'acitrétine est prise avant ou pendant la grossesse, **indépendamment de la durée du traitement antérieur.**

Des anomalies fœtales importantes liées à l'emploi d'un rétinoïde durant ou avant la grossesse ont été signalées, notamment : méningo-myélocèle, méningo-encéphalocèle, synostoses multiples, dysmorphie faciale, anophtalmie, syndactylie, absence de phalangettes, malformations des hanches, des chevilles et des avant-bras, oreilles implantées bas, palais élevé, volume crânien réduit et anomalies au niveau du crâne et des vertèbres cervicales, décelées par radiographies. Voir **2 CONTRE-INDICATIONS**, **3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**.

SORIATANE est contre-indiqué chez toute femme apte à procréer, à moins que toutes les conditions suivantes soient remplies :

- La patiente est atteinte de psoriasis grave ou d'un autre trouble grave de la kératinisation résistant aux traitements standards.
- La patiente est fiable pour ce qui est de comprendre et de suivre les instructions reçues du médecin.
- La patiente est capable de se conformer sans faute aux mesures contraceptives obligatoires.
- Avant le traitement par SORIATANE, la patiente a reçu du médecin une explication détaillée et minutieuse (oralement et sur un document imprimé) des précautions à prendre, du risque de malformation fœtale très grave et des conséquences possibles en cas de grossesse au cours du traitement par l'acitrétine ou dans les 3 ans qui suivent la fin de ce traitement, et elle a reconnu avoir compris cette explication. Le Programme de prévention de la grossesse du fabricant de SORIATANE lui sera présenté, et toutes les mesures préconisées seront mises en œuvre. Cette explication comportera le dessin, à montrer à la patiente, d'un enfant présentant les malformations caractéristiques attribuables à une exposition à un rétinoïde durant la grossesse.
- Il est absolument essentiel que toutes les femmes **aptes à procréer**qui doivent recevoir un traitement par SORIATANE utilisent des mesures contraceptives efficaces (soit 2 méthodes complémentaires [par exemple, une méthode primaire et une méthode secondaire], et ce, sans interruption pendant au moins 4 semaines avant le traitement, puis durant le traitement et, par la suite, au cours des 3 années qui suivent la fin du traitement par l'acitrétine). La patiente doit être avisée de consulter immédiatement un médecin ou un pharmacien si elle soupçonne une grossesse.
- Au début du traitement, la patiente doit se prêter à 2 tests de grossesse dont les résultats doivent être négatifs (analyse de sérum ou d'urine), tests ayant une sensibilité minimale de 25 mUI/mL et réalisés dans un laboratoire agréé. Le premier test (dont le résultat doit être négatif) est effectué lors de l'évaluation initiale alors qu'on envisage le traitement par SORIATANE, et le second test – de confirmation – (dont le résultat doit aussi être négatif) doit être effectué tout au plus 3 jours avant que la première dose ne soit administrée. Durant le traitement, les tests de grossesse doivent être réalisés à intervalles de 28 jours. Avant de pouvoir recevoir une nouvelle ordonnance de SORIATANE, la patiente doit obtenir un résultat négatif à un test de grossesse réalisé tout au plus dans les 3 jours précédents dans un laboratoire agréé. Après l'arrêt du traitement par SORIATANE, les tests de grossesse doivent être effectués à intervalles de 1 à 3 mois pour une période d'au moins 3 ans après l'administration de la dernière dose. Les tests de grossesse servent principalement à rappeler à la patiente qu'elle doit absolument éviter de devenir enceinte et, en cas de grossesse, fournissent au médecin et à la

patiente l'occasion de discuter immédiatement des risques graves encourus par le fœtus s'il est exposé à SORIATANE et de décider s'il est souhaitable de mener la grossesse à terme.

- Le traitement ne doit commencer qu'au 2e ou 3e jour du prochain cycle menstruel.
- Chaque fois qu'un cycle de traitement par SORIATANE est répété, il faut utiliser sans interruption les mêmes moyens contraceptifs efficaces décrits ci-dessus — quelle que soit la durée de la période intermédiaire – et les poursuivre pendant 3 ans après la prise de la dernière dose.
- Dans l'éventualité d'une grossesse malgré la prise de ces précautions, le risque de malformations graves du fœtus (p. ex. anomalies craniofaciales, malformations cardiaques et vasculaires ou malformations du SNC, anomalies squelettiques et thymiques) est élevé, et l'incidence d'avortement spontané s'en trouve accru. Ce risque existe en particulier pendant le traitement par l'acitrétine et au cours des 2 mois après la fin du traitement. Pendant 3 ans après l'arrêt du traitement par l'acitrétine, le risque est moindre (en particulier chez les femmes qui n'ont pas consommé d'alcool), mais l'on ne peut l'exclure totalement en raison de la formation possible d'étrétinate.
- La patiente doit éviter de consommer de l'alcool durant le traitement et les 2 mois qui suivent la fin du traitement.

Voir **2 CONTRE-INDICATIONS**, **3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**.

Méthode de contraception :

On recommande d'utiliser simultanément 2 méthodes contraceptives efficaces, à moins que l'abstinence soit la méthode choisie. La méthode de contraception primaire est un contraceptif hormonal combiné ou un dispositif intra-utérin, et il est recommandé qu'une méthode de contraception secondaire, c'est-à-dire un condom ou un diaphragme (cape cervicale), soit également utilisée. Les contraceptifs oraux à faible dose contenant uniquement un progestatif (pilules microdosées) ne sont pas recommandés en raison du risque possible d'interférence entre SORIATANE et l'effet du contraceptif. Voir **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 4**.

Patients de sexe masculin :

Pour les patients de sexe masculin traités par SORIATANE, les données disponibles, basées sur le degré d'exposition maternelle à partir du sperme et du liquide séminal, indiquent que le risque d'effets tératogènes est minime, voire absent. 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.

Appareil cutané

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

Le traitement par un rétinoïde intensifie les effets de la lumière ultraviolette (UV). Les patients doivent éviter l'exposition excessive à la lumière du soleil et l'utilisation non surveillée de lampes solaires. Le cas échéant, on doit utiliser un écran solaire avec un facteur de protection solaire (FPS) d'au moins 30.

On recommande d'éviter les techniques de dermabrasion chimique énergiques, les traitements cutanés au laser et l'épilation à la cire pendant le traitement par SORIATANE et pendant une période suffisante après la fin du traitement, à cause du risque de cicatrices hypertrophiques dans les zones atypiques, de décapage épidermique et de dermatite et, plus rarement, d'hyper- ou d'hypopigmentation dans les zones traitées.

L'administration concomitante de SORIATANE 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 SORIATANE est susceptible de provoquer une sécheresse de la peau et des lèvres.

Des cas de dermatite exfoliative ont été signalés avec le traitement par l'acitrétine après la commercialisation du produit.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

L'utilisation de SORIATANE est contre-indiquée chez les femmes enceintes. L'utilisation de SORIATANE est également contre-indiquée chez les femmes **aptes à procréer**, sauf si les conditions strictes d'utilisation sont respectées. Voir **2 CONTRE-INDICATIONS, 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**. Médecins et patientes doivent suivre le Programme de prévention de la grossesse du fabricant de SORIATANE.

7.1.2 Allaitement

L'utilisation de SORIATANE est contre-indiquée chez les mères qui allaitent. Les données cliniques indiquent que l'acitrétine passe dans le lait humain. Par conséquent, les femmes qui allaitent ne doivent pas prendre SORIATANE en raison de la possibilité d'effets indésirables graves chez leur enfant. Les femmes ne doivent pas allaiter pour une période indéterminée d'au moins 3 ans après l'arrêt du traitement par SORIATANE. Voir **2 CONTRE-INDICATIONS**, **3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES** et **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Santé reproductive**.

7.1.3 Enfants et adolescents

L'utilisation de SORIATANE chez les enfants et les adolescents n'est pas recommandée.

Des cas d'ossification des tendons et des ligaments interosseux des membres, d'hyperostose squelettique et d'ossification prématurée des cartilages de conjugaison (épiphysaires) ont été signalés avec d'autres rétinoïdes à action générale, y compris l'étrétinate, dont SORIATANE est le métabolite actif. Comme on ne connaît pas précisément l'effet d'un traitement de longue durée par SORIATANE sur la croissance et le développement squelettique, l'utilisation de SORIATANE n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents. Voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Appareil musculosquelettique**.

7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans)

Les études cliniques sur SORIATANE ne portaient pas sur un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans ou plus pour pouvoir déterminer s'ils répondent au traitement différemment des sujets plus jeunes. Les patients âgés recevant un traitement par l'acitrétine doivent être examinés périodiquement de façon appropriée afin que soient détectées de potentielles anomalies de l'ossification. Voir **1 INDICATIONS** et **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Appareil musculosquelettique.**

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Des effets indésirables s'observent chez la plupart des patients qui reçoivent de l'acitrétine. Une aggravation des symptômes psoriasiques s'observe parfois au début de la période de traitement.

Les effets indésirables observés le plus fréquemment sont les symptômes de l'hypervitaminose A.

L'hypervitaminose A produit une grande variété de signes et de symptômes, principalement au niveau de l'appareil digestif (p. ex. sécheresse des lèvres qu'on peut soulager par l'application d'un onguent gras), de la peau et du tissu sous-cutané, ainsi que des systèmes musculosquelettique, hépatobiliaire et nerveux central.

Le Tableau 2 qui suit énumère les effets indésirables, regroupés par fréquence, signalés durant les études cliniques chez les patients ayant reçu SORIATANE pour le traitement du psoriasis.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant d'études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Tableau 2 : Effets indésirables signalés lors des études cliniques chez les patients ayant reçu SORIATANE pour le traitement du psoriasis

Classification par système/organe	TRÈS FRÉQUENT > 10 %	[a] FRÉQUENT 1 à 10 %
Troubles de l'oreille et du labyrinthe		Bouchon de cérumen Douleurs auriculaires Acouphènes
Troubles oculaires	Xérophtalmie	Blépharite[b] Conjonctivite / Irritation oculaire Douleurs oculaires Photophobie Déficience visuelle / Vision brouillée
Troubles généraux et affections au point d'administration	Frissons	Fatigue Œdème Douleur Soif
Troubles gastro-intestinaux	Chéilite Sécheresse buccale Sécheresse des lèvres	Douleur abdominale Saignement des gencives Gingivite Nausées Stomatite Hypersalivation
Infections et infestations	Rhinite	Infection Paronychie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	-	Baisse de l'appétit Augmentation de l'appétit
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie	Arthrite Dorsalgie Douleur osseuse Exostose[c] Myalgie

Classification par système/organe	TRÈS FRÉQUENT > 10 %	[a] FRÉQUENT 1 à 10 %
Néoplasies bénignes, malignes et non spécifiées (y compris kystes et polypes)	-	Granulome pyogénique
Troubles du système nerveux	Hyperesthésie	Céphalées Dysgueusie Hypertonie Hypoesthésie Paresthésie
Troubles psychiatriques	-	Insomnie Nervosité
Troubles de l'appareil reproducteur et affections mammaires	-	Dysfonction érectile
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		Épistaxis
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie Peau sèche Érythème Troubles unguéaux Prurit Éruption cutanée érythémateuse Atrophie cutanée Desquamation de la peau Peau collante	Sueurs froides Dermatite bulleuse Dermatite psoriasiforme Texture anormale des cheveux Hyperhidrose Réaction de photosensibilité Purpura Séborrhée Fissures cutanées Ulcère cutané Éruption cutanée

a Certains effets peuvent n'avoir aucune relation avec le traitement.

b D'après une revue des formulaires d'examens ophtalmologiques par un ophtalmologiste consultant (N = 252).

c Incidence de 7 % d'après une revue des clichés par un radiologiste consultant (N = 262).

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 1,0 %)

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : Surdité

Troubles oculaires : Cataracte, trouble oculaire[a], néovascularisation de la cornée[a], lésion cornéenne[a], trouble lacrymal, cécité nocturne

Troubles gastro-intestinaux : Trouble anorectal, constipation, diarrhée, dyspepsie, glossite, méléna, ulcération de la langue, ulcération buccale, pancréatite, ténesme rectal, altération de la salive

Troubles généraux et affections au point d'administration : Douleur thoracique, trouble de la démarche, trouble de la cicatrisation, malaise, pyrexie

Troubles hépatobiliaires : Hépatite, ictère

Infections et infestations : Candidose, orgelet, laryngite, otite externe, pharyngite, sinusite

Anomalies des résultats des examens : Prolongation du temps de saignement, analyse d'urine anormale

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Intolérance à l'alcool

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : Bursite, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, arthrose

Troubles du système nerveux : Agueusie, hypertension intracrânienne bénigne, somnolence

Troubles psychiatriques : Dépression

Troubles rénaux et urinaires : Dysurie

Troubles de l'appareil reproducteur et affections mammaires : Balanoposthite, écoulement génital

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Toux, dysphonie, augmentation des expectorations

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : Acné, œdème de Quincke, dermatite, eczéma, trouble cutané, hypertrophie cutanée, nodule cutané, odeur cutanée anormale

Troubles vasculaires : Bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur, vascularite[b]

a D'après une revue des formulaires d'examens ophtalmologiques par un ophtalmologiste consultant (N = 252).
b La vascularite n'a pas été signalée lors de l'emploi d'acitrétine, mais a été observée lors de la prise d'autres rétinoïdes.

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Le Tableau 3 ci-dessous présente les résultats hématologiques et biochimiques anormaux signalés dans les études cliniques menées chez des patients ayant reçu SORIATANE pour le traitement du psoriasis.

Tableau 3 : Résultats hématologiques et biochimiques anormaux (comme le montre la variation en %) signalés durant les études cliniques chez les patients ayant reçu SORIATANE pour le traitement du psoriasis

ANOMALIES D'EXAMENS DE LABORATOIRE PAR SYSTÈME/ORGANE	VARIATION EN % DE LA HAUSSE	VARIATION EN % DE LA BAISSE	COMMENTAIRES
EXAMENS EXPLORATOIRES :			
Alanine aminotransférase	28		Si une hépatotoxicité est soupçonnée, il faut interrompre le traitement
Aspartate aminotransférase	23		
Lactate-déshydrogénase sanguine	21		

ANOMALIES D'EXAMENS DE LABORATOIRE PAR SYSTÈME/ORGANE	VARIATION EN % DE LA HAUSSE	VARIATION EN % DE LA BAISSE	COMMENTAIRES
Phosphatase alcaline sanguine	16		(voir **2 CONTRE-INDICATIONS** et **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
Gamma-glutamyltransférase	14		
Bilirubine conjuguée	11		
Triglycéridémie	65		Les effets sur les taux de triglycérides, de cholestérol et de HDL ont été réversibles après l'arrêt du traitement par SORIATANE (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
Cholestérolémie	9		
Lipoprotéines de haute densité (HDL)		30	
Bilirubinémie	2		
Globulinémie	2		
Albuminémie		1	
Acide urique sanguin	17		
Créatinine sanguine	5		
Urée sanguine	2		
Nombre de réticulocytes	38		
Nombre de leucocytes	11	7	
Nombre d'éosinophiles	8		
Nombre de monocytes	7		
Nombre de neutrophiles immatures	4		
Nombre de basophiles	3		
Nombre de neutrophiles	16	5	
Nombre de lymphocytes	2	11	
Hémoglobine	4	9	
Nombre de plaquettes	2	6	
Hématocrite	3	5	
Nombre de globules rouges	2	3	
Phosphore sanguin	16	13	
Potassium sanguin	12	3	

ANOMALIES D'EXAMENS DE LABORATOIRE PAR SYSTÈME/ORGANE	VARIATION EN % DE LA HAUSSE	VARIATION EN % DE LA BAISSE	COMMENTAIRES
Magnésium sanguin	12	12	
Sodium sanguin	2	1	
Calcium sanguin	4	2	
Chlorure sanguin	2	3	
Créatine phosphokinase	37		Autres anomalies rapportées dans les valeurs biologiques
Glucose sanguin	21	7	
Fer sanguin	7	3	
Présence d'érythrocytes dans l'urine	10		Anomalies urinaires
Présence de leucocytes dans l'urine	7		
TROUBLES RÉNAUX et URINAIRES :			
Glycosurie	4		Voir les autres anomalies urinaires sous EXAMENS EXPLORATOIRES plus haut.
Cétonurie	3		
Protéinurie	2		

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables ci-dessous ont été signalés après l'homologation de SORIATANE.

Comme les effets indésirables observés après la commercialisation sont signalés volontairement et qu'ils sont survenus au sein d'une population dont on ne connaît pas la taille, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence ni d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Les effets indésirables signalés en lien avec l'acitrétine depuis sa commercialisation, soit spontanément soit lors des études cliniques, sont présentés ci-dessous par classe de système ou d'organes et par fréquence.

Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/ 100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

[1]**Troubles cardiovasculaires :** *Fréquence indéterminée :* infarctus aigu du myocarde, thromboembolie, accident vasculaire cérébral

Troubles oculaires : *Très rare :* kératite ulcéreuse

Troubles gastro-intestinaux : *Très fréquent :* soif; *fréquent :*troubles digestifs (p. ex. vomissements), stomatite; *fréquence indéterminée :* dysgueusie, hémorragie rectale

Troubles généraux et affections au point d'administration : *Fréquent :* œdème périphérique

Troubles du système immunitaire : *Fréquence indéterminée :* hypersensibilité de type I (œdème de Quincke, urticaire)

Infections et infestations : *Fréquence indéterminée :* vulvovaginite à *Candida albicans*

Anomalies des résultats des examens : *Très fréquent :* anomalies lipidiques (pendant le traitement par l'acitrétine à des doses élevées; il y a eu une élévation réversible des taux sériques de triglycérides et de cholestérol, en particulier chez les patients à haut risque et au cours du traitement de longue durée. Si ces conditions persistent, on ne peut pas exclure un risque associé d'athérogenèse), anomalies des résultats des épreuves de la fonction hépatique (élévation transitoire et habituellement réversible des transaminases et de la phosphatase alcaline)

Troubles du système nerveux : *Peu fréquent :* étourdissements; *rare :* neuropathie périphérique; *très rare* : hypertension intracrânienne bénigne

Troubles psychiatriques : *Fréquence indéterminée :* sentiments agressifs et(ou) idées suicidaires, trouble psychotique

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : *Très fréquent :* sécheresse et inflammation des muqueuses (p. ex. rhinite)

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : *Très fréquent* : desquamation de la peau (sur toute la surface corporelle, notamment sur la paume des mains et la plante des pieds); *fréquent :* ongles cassants, dermatite, paronychie, fragilité cutanée; *peu fréquent* : rhagades; *fréquence indéterminée :* dermatite exfoliative, madarose, granulome pyogénique

Troubles vasculaires : *Fréquence indéterminée :* hyperperméabilité capillaire / syndrome de l'acide rétinoïque

[1] SORIATANE a été associé à des valeurs lipidiques anormales, dont l'hyperglycéridémie et la baisse du taux de HDL, ce qui peut potentiellement augmenter le degré de risque cardiovasculaire des patients prenant SORIATANE. Bien qu'aucune relation de cause à effet n'ait été établie, des rapports font état d'infarctus aigus du myocarde et d'événements thromboemboliques survenus chez des patients prenant SORIATANE.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

Vitamine A / rétinoïdes : On doit éviter l'administration concomitante de SORIATANE, de vitamine A et d'autres rétinoïdes à action générale en raison du risque d'effets toxiques additifs possible et du risque accru d'hypervitaminose A. Voir **2 CONTRE-INDICATIONS** et **8.1 APERÇU DES EFFETS INDÉSIRABLES**.

Méthotrexate : La coadministration de SORIATANE et de méthotrexate est contre-indiquée en raison du risque accru d'hépatite signalé à la suite de l'administration concomitante de méthotrexate et d'étrétinate. Voir **2 CONTRE-INDICATIONS.**

Tétracycline : La coadministration de SORIATANE et d'une tétracycline est contre-indiquée puisque les 2 agents peuvent provoquer une augmentation de la pression intracrânienne. Voir **2 CONTRE-INDICATIONS** et **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Système nerveux**.

Alcool : Les données cliniques indiquent que l'ingestion concomitante d'acitrétine et d'alcool peut donner lieu à la formation d'étrétinate (promédicament de l'acitrétine). Voir **2 CONTRE-**

INDICATIONS et **9.4 Interactions médicament-médicament**.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

En plus des interactions médicamenteuses graves indiquées ci-dessus (voir **9.1 Interactions médicamenteuses graves**), les facteurs suivants au chapitre des interactions médicamenteuses peuvent s'appliquer :

Les examens ont révélé que **SORIATANE** n'avait aucun effet sur la liaison aux protéines des anticoagulants de type coumarinique (**warfarine**). L'administration concomitante de **phenprocoumone** et de **SORIATANE** n'a pas d'influence sur l'effet hypothrombinémique de la **phenprocoumone** ou l'élimination plasmatique de **SORIATANE**. L'administration concomitante de **SORIATANE** et de **digoxine** ou de **SORIATANE** et de **cimétidine** n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de **SORIATANE**, de la **digoxine** ou de la **cimétidine.**

9.3 Interactions médicament-comportement

Photosensibilité : Les patients prenant SORIATANE doivent éviter l'exposition excessive à la lumière du soleil et l'utilisation non surveillée des lampes solaires. Le cas échéant, on doit utiliser un écran solaire avec un facteur de protection solaire (FPS) d'au moins 30. Voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Appareil cutané.**

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Il faut avertir les patients de l'éventualité d'une baisse de la vision nocturne et leur conseiller d'être prudents lorsqu'ils conduisent ou utilisent un véhicule la nuit. Voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Fonction visuelle.**

9.4 Interactions médicament-médicament

Le tableau ci-dessous se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

Tableau 4 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Médicament / Substance médicamenteuse	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Vitamine A / rétinoïdes	T/É	Effet additif / Intoxication par la vitamine A	Risque de possibles effets toxiques additifs / hypervitaminose A (voir **2 CONTRE-INDICATIONS**).
Méthotrexate	C	Additif	Risque d'hépatite (voir **2 CONTRE-INDICATIONS**).
Tétracycline	T/É	Additif	SORIATANE et la tétracycline peuvent tous les deux augmenter la pression intracrânienne (voir **2 CONTRE-INDICATIONS** et **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Système nerveux**).
Éthanol (alcool présent dans des boissons, des	T/É	[1]Transestérification	Transformation de SORIATANE (acitrétine) en étrétinate (voir **2 CONTRE-**

Médicament / Substance médicamenteuse	Réf.	Effet	Commentaire clinique
aliments, des médicaments)			INDICATIONS).
Préparations contenant uniquement un progestatif à faible dose (pilules microdosées)	É	Interférence possible avec l'effet contraceptif	Ne sont pas une forme fiable de contraception lors de la prise de SORIATANE (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Santé reproductive, Méthode de contraception).
Phénytoïne	T	Diminution partielle de la liaison aux protéines	La signification clinique est inconnue. La prudence s'impose lors de la coadministration de ces produits.
Sulfonylurée (glyburide)	É	Le traitement par Soriatane a soit augmenté directement la sensibilité à l'insuline soit interagi avec le glyburide pour augmenter la sensibilité à l'insuline.	La supervision et la surveillance attentives des patients diabétiques sont recommandées (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Système endocrinien et métabolisme).

Légende : É = étude de cas; T = théorique

[1] On ignore si des substances autres que l'éthanol sont associées à une transestérification.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

- Millepertuis :

L'emploi de SORIATANE est associé à la dépression chez certains patients. Voir **3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**, **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Fonction psychiatrique, et **8 EFFETS INDÉSIRABLES**). Il faut aviser au préalable les femmes aptes à procréer de ne pas s'autoadministrer du millepertuis, en raison de l'interaction possible ayant été suggérée entre cette plante médicinale et les contraceptifs hormonaux. L'hypothèse de cette interaction repose sur des rapports de métrorragies lors de la prise de contraceptifs oraux peu après le début de la prise 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-examens de laboratoire

Les interactions avec les examens de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

SORIATANE (acitrétine) est un rétinoïde, un composé aromatique analogue de la vitamine A. On ne connaît pas le mode d'action de l'acitrétine. Des données montrent toutefois qu'elle exerce de nombreux effets à divers niveaux cellulaires et subcellulaires. Ces effets comprennent : régulation de la synthèse de l'ARN/ADN, modulation de facteurs influant sur la prolifération épidermique, modification de la synthèse des glycoprotéines et modulation de la réponse immunitaire. Quel que soit le mode d'action exact de l'acitrétine, son effet le plus important est la modulation de la différenciation cellulaire au niveau de l'épiderme, permettant de rétablir un schéma de croissance cellulaire plus normal.

10.2 Pharmacodynamie

L'emploi de l'acitrétine chez les patients psoriasiques produit une amélioration qui se traduit par une diminution des squames, de l'érythème et de l'épaisseur des lésions, ainsi qu'une réduction de l'inflammation au niveau de l'épiderme et du derme.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

L'absorption orale de l'acitrétine a été optimale (environ le double) quand ce produit a été pris avec des aliments plutôt qu'à jeun. L'absorption orale de l'acitrétine a augmenté proportionnellement à la dose. La biodisponibilité absolue moyenne de la gélule d'acitrétine à 50 mg a été d'environ 59 %. La biodisponibilité de l'acitrétine administrée sous forme de gélules à 10 mg et à 25 mg était meilleure (90 % et 105 %, respectivement) que celle de l'acitrétine à 25 mg administrée sous forme de suspension orale. Après l'administration de doses multiples, les concentrations plasmatiques d'acitrétine ont atteint l'état d'équilibre en 2 semaines et ont augmenté de façon proportionnelle à la dose. Chez les patients psoriasiques ayant reçu le médicament (10 à 50 mg/jour) pendant 8 semaines, les concentrations minimales moyennes d'acitrétine, à l'état d'équilibre, ont varié de 6 à 25 ng/mL.

Distribution et métabolisme

L'acitrétine est liée à plus de 98 % aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine. Après l'absorption orale, l'acitrétine est métabolisée par simple transformation en sa forme isomérique 13-*cis* (métabolite principal). L'acitrétine et la 13-*cis*-acitrétine (isomère de l'acitrétine) sont toutes 2 éliminées de l'organisme principalement par biotransformation en conjugués et en produits de dégradation à chaîne courte. Les concentrations plasmatiques minimales à l'état d'équilibre de ce métabolite biologiquement actif sont 5 à 6 fois plus élevées que celles de l'acitrétine et diminuent de façon parallèle à celles de la substance mère. Le taux d'accumulation moyen du métabolite était de 0,9, et les concentrations minimales moyennes (~116 ng/mL) sont demeurées constantes tout au long de l'étude.

Des taux mesurables d'étrétinate, dont l'acitrétine est le métabolite actif, ont été décelés dans les échantillons de plasma de patients ayant reçu l'acitrétine. La consommation d'alcool est un facteur qui a peut-être contribué à la présence d'étrétinate chez ces patients. Dans une étude avec permutation dans les 2 sens menée chez des volontaires en bonne santé, il y a eu formation d'étrétinate chez tous les sujets (10 sujets) après l'ingestion par voie orale d'une dose unique de 100 mg d'acitrétine en présence d'alcool (1,4 g/kg d'éthanol pendant environ 3 heures). Les concentrations maximales d'étrétinate mesurées chez ces sujets ont varié de 22 à 105 ng/mL (moyenne : 55 ng/mL). L'étrétinate a

une longue phase d'élimination. Quand l'acitrétine a été administrée en l'absence d'éthanol dans cette étude, les concentrations d'étrétinate n'était pas mesurables. Toutefois, la possibilité de formation d'étrétinate à partir de l'acitrétine en l'absence d'éthanol ne peut être exclue. Quand l'étrétinate a été utilisé comme traitement principal, cette substance a été décelée dans le sang de certains patients jusqu'à 2,9 ans après l'arrêt du traitement. On a évalué 240 patients psoriasiques traités par SORIATANE (5 à 60 mg/jour) chez qui la consommation d'alcool n'avait pas été restreinte. Les concentrations d'étrétinate étaient mesurables (plage : 5 à 62 ng/mL) chez 7,5 % des patients. Chez 27 % de ces 240 patients, l'étrétinate était présent à l'état de trace dans le plasma, mais les concentrations n'étaient pas mesurables.

Élimination

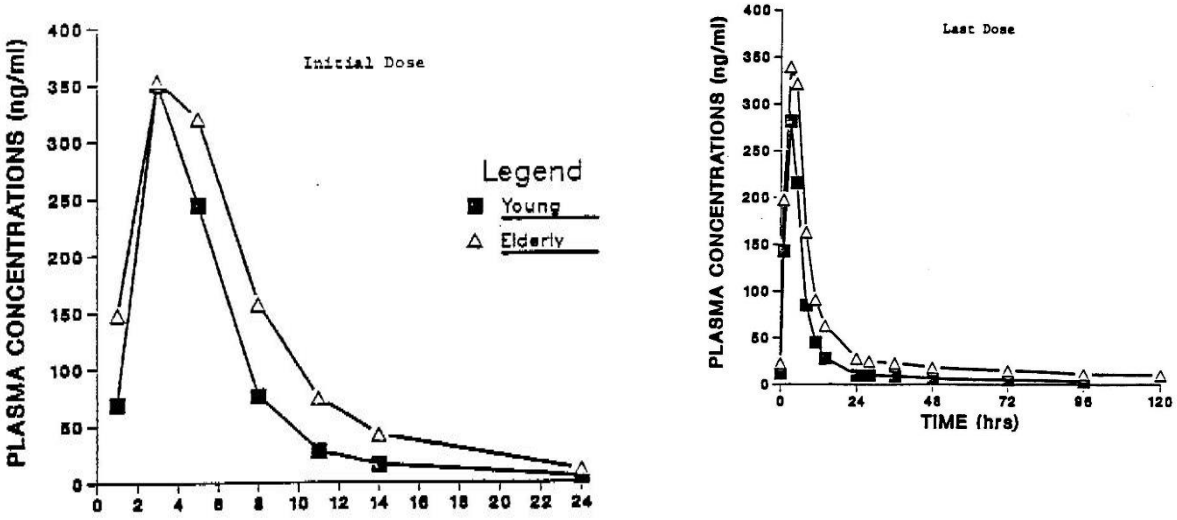
Chez les patients ayant reçu des doses orales multiples d'acitrétine pendant des périodes allant jusqu'à 9 mois, la gamme des valeurs de la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) qui ont été observées variait entre 33 et 92 heures pour l'acitrétine (moyenne harmonique = 48 heures) et entre 28 et 123 heures pour la *cis*-acitrétine (moyenne harmonique = 64 heures). La demi-vie d'élimination terminale moyenne du métabolite était de 75 heures (plage : 53 à 99 heures).

Populations particulières et états pathologiques

- **Personnes âgées :**

L'effet de l'âge sur la pharmacocinétique de l'acitrétine a été étudié lors de l'administration de doses orales uniques et multiples d'acitrétine à 8 hommes âgés (âge : 64 à 72 ans; poids : 67,2 à 89 kg) et à 6 hommes jeunes et en bonne santé (âge : 24 à 32 ans; poids : 60 à 89 kg). Les concentrations plasmatiques d'acitrétine évaluées d'après l'aire sous la courbe (ASC_{0-24}) étaient de 49 % supérieures chez les sujets âgés après les première et dernière doses du médicament (Figure 1). Les concentrations plasmatiques minimales d'acitrétine à l'état d'équilibre étaient en outre 2 fois plus élevées chez les sujets âgés lors du traitement par des doses orales multiples de 25 mg. La demi-vie d'élimination terminale de l'acitrétine variait entre 37 et 96 heures chez les sujets âgés (moyenne harmonique = 54 heures) et entre 39 et 70 heures chez les sujets jeunes (moyenne harmonique = 53 heures).

Figure 1 **Profils des concentrations plasmatiques moyennes d'acitrétine en fonction du temps après les première et dernière doses orales d'acitrétine chez des sujets jeunes ou âgés**



- **Insuffisance rénale :**

Insuffisance rénale en phase terminale

Une étude préliminaire a été effectuée chez 3 hommes atteints d'insuffisance rénale en phase terminale et soumis à l'hémodialyse (âge : 29 à 63 ans; poids : 56 à 73 kg) qui ont reçu par voie orale une dose unique de 50 mg d'acitrétine conjointement avec des aliments. La pharmacocinétique de l'acitrétine n'a pas semblé être modifiée chez l'un ou l'autre des 3 sujets. De plus, les concentrations plasmatiques artérielles et veineuses d'acitrétine étaient pratiquement identiques, et ni le médicament ni son métabolite n'ont été retrouvés dans le dialysat.

Animaux

L'absorption et le sort de l'acitrétine chez l'animal correspondent en général à la pharmacocinétique de l'acitrétine chez l'humain. Chez le chien et le singe, l'absorption orale de l'acitrétine a été rapide, et les concentrations plasmatiques maximales ont été atteintes en 1 à 4 heures, mais l'absorption n'était pas proportionnelle à la dose. La demi-vie d'élimination chez le chien après administration orale était d'environ 2 heures. Chez le rat, les concentrations plasmatiques d'acitrétine étaient plus élevées chez les mâles que chez les femelles. On a également constaté des différences liées au sexe chez le chien en ce qui concerne le sort de l'acitrétine : la clairance totale et le volume de distribution étaient moindres chez les femelles que chez les mâles, mais la demi-vie d'élimination est demeurée la même. L'élimination de l'acitrétine différait elle aussi, le rat éliminant 80 % de la dose dans la bile et entre 2 et 20 % dans l'urine, tandis que le chien éliminait 96 % du médicament dans les fèces et 4 %, dans l'urine.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Garder entre 15 et 25 °C à l'abri de la chaleur et de la lumière. Craint l'humidité : conserver le produit dans son emballage d'origine.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Garder hors de la portée des enfants. Ne pas utiliser le médicament après la date d'expiration (EXP) indiquée sur l'emballage. SORIATANE (acitrétine) est fortement tératogène. En raison du risque de malformations fœtales, ce médicament (gélules) ne doit pas être partagé avec d'autres personnes. Toute quantité inutilisée ou tout produit périmé (expiré) doit être rapporté à la pharmacie qui s'occupera de la mise au rebut.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

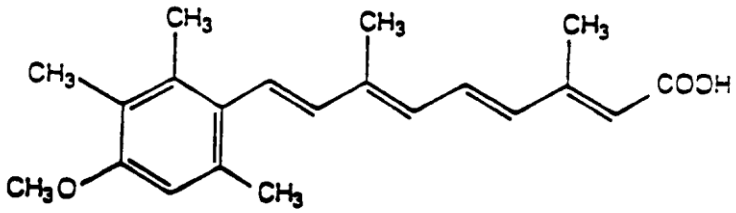
Dénomination commune : Acitrétine

Nom chimique : Acide tout-*trans*-9-(4-méthoxy-2,3,6-triméthylphényl)-3,7-diméthyl-2,4,6,8-nonatétraènoïque

Formule moléculaire : $C_{21}H_{26}O_3$

Masse moléculaire : 326,44

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'acitrétine est une poudre cristalline de couleur jaune à jaune verdâtre, qui peut avoir une faible odeur. Elle est légèrement soluble dans un tampon aqueux au pH de 7,5 (suc intestinal artificiel) et très légèrement soluble dans l'eau. Son pKa est de 5. Son point de fusion varie entre 210 et 220 °C.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Plan et caractéristiques démographiques des études cliniques

Résultats des études

Il n'y a pas de renseignements disponibles sur les études cliniques.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Animaux

L'absorption et le sort de l'acitrétine chez l'animal correspondent en général à la pharmacocinétique de l'acitrétine chez l'humain. Chez le chien et le singe, l'absorption orale de l'acitrétine a été rapide, et les concentrations plasmatiques maximales ont été atteintes en 1 à 4 heures, mais l'absorption n'était pas proportionnelle à la dose. La demi-vie d'élimination chez le chien après administration orale était d'environ 2 heures. Chez le rat, les concentrations plasmatiques d'acitrétine étaient plus élevées chez les mâles que chez les femelles. On a également constaté des différences liées au sexe chez le chien en ce qui concerne le sort de l'acitrétine : la clairance totale et le volume de distribution étaient moindres chez les femelles que chez les mâles, mais la demi-vie d'élimination est demeurée la même. L'élimination de l'acitrétine différait elle aussi, le rat éliminant 80 % de la dose dans la bile et entre 2 et 20 % dans l'urine, tandis que le chien éliminait 96 % du médicament dans les fèces et 4 %, dans l'urine.

Toxicologie générale :

- **Toxicité des doses uniques**

DL_{50} (acitrétine)

ESPÈCE	SOUCHE	VOIE	DL_{50} (mg/kg)	PÉRIODE D'OBSERVATION	SIGNES ET SYMPTÔMES
Souris	Fü SPF	Orale i.p.	> 8 000 > 250 < 500	30 jours 30 jours	Diminution de la fréquence respiratoire, alopécie, perte de poids
Rat	Fü SPF	Orale i.p.	> 8 000 500	30 jours 30 jours	Diminution de la fréquence respiratoire, alopécie, perte de poids
Lapin	Blanc de Nouvelle-Zélande	Orale	> 1 000	14 jours	Alopécie, apparence hirsute, rougeur autour des yeux, du nez, de la gueule et (ou) de la région génitale
Chien	Beagle	Orale	> 1 000	14 jours	Diarrhée

Abréviations : DL_{50} = dose létale médiane; i.p. = voie intrapéritonéale.

- **Toxicité de doses répétées**

ESPÈCE	SOUCHE SEXE/N[b] [re]/groupe	VOIE	DOSE/ mg/kg/jour	DURÉE /animaux/ groupe	OBSERVATIONS/RÉSULTATS
Rat	M/10	i.v. (préparation de micelles mixtes)	0 (témoin) 0,5 ou 2,0	2 semaines	Aucune mortalité; augmentation statistiquement significative du poids des glandes surrénales liée à la dose à 2,0 mg/kg/jour (13 % plus élevée que dans le groupe témoin)
Chien	M/3	i.v. (préparation de micelles mixtes)	0 (témoin) 1,0 ou 5,0	2 semaines	Aucune mortalité; aucune observation n'a permis de distinguer les chiens traités des chiens témoins
Primates	1M/1F	Orale (préparation sous forme de poudre séchée par nébulisation)	Croissante : 20 (sem. 1) 40 (sem. 2) 80 (sem. 3) 160 (sem. 4)	4 semaines	Aucune mortalité n'a été observée. À la fin de l'étude, le nombre d'érythrocytes avait diminué à environ 15 à 26 % des valeurs préthérapeutiques aux posologies supérieures à 40 mg/kg/jour. Le nombre de réticulocytes avait augmenté après une semaine de traitement à la dose de 20 mg/kg/jour; il dépassait de 5 à 10 fois les valeurs préthérapeutiques à la fin de la 2[e] semaine de l'étude, soit après une semaine de traitement à la dose de 40 mg/kg/jour.
Rats	M/10	Orale (préparation sous forme de granules broyés par	0 (témoin) 5 10 20	Étude préliminaire (de détermination de la gamme	Les doses les plus élevées, soit 20 mg/kg/jour, 40 mg/kg/jour et 80 mg/kg/jour, ont été très mal tolérées. Les rats ont présenté une détérioration de l'état général, une émaciation, une diminution du diamètre des os longs, des fractures simples ou multiples et une augmentation de l'activité de la phosphatase alcaline sérique et des taux de triglycérides

ESPÈCE	SOUCHE SEXE/N[b re]/groupe	VOIE	DOSE/ mg/kg/jour	DURÉE /animaux/ groupe	OBSERVATIONS/RÉSULTATS
		voie humide)	40 80	posologique) : 2-4 sem.	sériques; tous ces effets indésirables étaient liés à la dose.
Rats	M/10	Orale (poudre séchée par nébulisation)	0 (témoin) 1 3 5 10 15	Étude préliminaire (de détermination de la gamme posologique) : 4 semaines	Les effets prononcés du traitement administré à raison de 10 mg/kg/jour et de 15 mg/kg/jour incluaient : pelage rugueux et terne. Hyperkératose occasionnelle de la queue, déchaussement des incisives, diminution modérée ou marquée du diamètre des os longs, épaississement en foyer des os longs et fractures simples et (ou) multiples des os longs.
Rats	24/sexe / groupe	Orale (poudre séchée par nébulisation)	0 (témoin) 0,5*(la dose de ce groupe a été augmentée à 6,0 au cours des sem. 14 à 18) 1,0 3,0	6 mois (période de traitement de 26 semaines)	*Comme les doses originales n'ont entraîné aucun effet indésirable important au cours des 13 premières semaines, la dose du groupe à 0,5 a été augmentée à 6,0 au cours des semaines 14 à 18 : Les rates ont présenté une interruption du gain pondéral, une légère sensibilité à la manipulation, une tendance à une diminution de l'activité motrice, ainsi que des hausses légères ou modérées de l'activité de la phosphatase alcaline sérique [149 U/L; 96 U/L (témoin)] et des hausses des concentrations sériques de cholestérol, de triglycérides et de lipoprotéines de haute densité (25 à 70 %). Aucun changement osseux

ESPÈCE	SOUCHE SEXE/N[b re]/groupe	VOIE	DOSE/ mg/kg/jour	DURÉE /animaux/ groupe	OBSERVATIONS/RÉSULTATS
					important n'a été observé chez ces femelles. Chez les rats mâles, 17/24 ont présenté les effets caractéristiques de l'hypervitaminose A : perte de poids, augmentation de la sensibilité à la manipulation, diminution de l'activité motrice, fractures, érythème, formation de croûtes cutanées et pelage rugueux. Durant la semaine 18 : augmentation (de 35 %) de la phosphatase sérique. Hausses modérées des concentrations sériques de triglycérides : [120 mg/100 mL; 70 mg/100 mL (témoin)]. Les concentrations sériques de cholestérol et de lipoprotéines de faible et de haute densité sont demeurées les mêmes. L'autopsie réalisée à la fin de cette étude a révélé des altérations modérées de l'ossification de la ligne épiphysaire des os longs chez ces rats. On a ensuite privé les animaux de médicament pendant une semaine (semaine 19) avant de reprendre l'administration de la dose de 0,5 mg/kg/jour. Les changements cliniques ont rétrocédé au cours des semaines 20 à 26. À la fin de la 26[e] semaine de traitement, 16 rats/sexe/groupe ont été soumis à une autopsie; on a maintenu les 8 autres rats/sexe/groupe sans traitement pendant 4 semaines afin d'étudier la réversibilité des effets. Les posologies de 0,5 mg/kg/jour et de 1,0 mg/kg/jour n'ont entraîné aucun effet indésirable. Les femelles du groupe traité à la dose de 3,0 ont présenté une diminution minimale de 4,5 % du gain pondéral, ainsi que des hausses légères ou modérées de 25 à 70 % des concentrations plasmatiques de cholestérol, de triglycérides et

ESPÈCE	SOUCHE SEXE/N[b re]/groupe	VOIE	DOSE/ mg/kg/jour	DURÉE /animaux/ groupe	OBSERVATIONS/RÉSULTATS
					de lipoprotéines de faible et de haute densité. Les mâles du groupe traité à la dose de 3,0 ont présenté une diminution légèrement plus importante du gain pondéral (11 %), une augmentation de l'activité de la phosphatase alcaline sérique (10 à 15 %) et une légère tendance à une ossification prématurée de la ligne épiphysaire. Les changements cliniques ont rétrocédé lorsqu'on a ramené la dose de 6,0 à 0,5 mg/kg/jour (semaines 20 à 26) chez ce groupe, et lors de la période de rétablissement chez les autres groupes.
Chien	6/sexe/ groupe	Orale (poudre séchée par nébulisation en gélules de gélatine)	0 (témoin) 5 15 50*	1 an	Une étude préliminaire pour la détermination de la gamme posologique a été menée chez 2 chiens (1/sexe) selon un protocole de doses croissantes : [10 mg/kg/jour (semaine 1); 20 mg/kg/jour (semaine 2); 30 mg/kg/jour (semaine 3); 40 mg/kg/jour (semaine 4); 60 mg/kg/jour (semaine 5); 100 mg/kg/jour (semaine 6)]. Dans l'étude de 1 an, les chiens mâles soumis à la forte dose (50 mg/kg/jour) ont développé une grave otite externe aux semaines 5 ou 6. Les mâles n'ont reçu aucun traitement durant les semaines 7 et 8, et les femelles, durant les semaines 21 et 22. Compte tenu de la récidive persistante de l'otite externe, la dose élevée a été réduite à 30 mg/kg/jour à partir de la semaine 17 chez les mâles et de la semaine 27 chez les femelles. Après 26 semaines et 1 an de traitement, on a sacrifié 2 animaux/sexe/groupe, à l'exception de 2 mâles (1 – témoin / 1 – dose élevée) qui ont été maintenus sans traitement

ESPÈCE	SOUCHE SEXE/N[re]/groupe	VOIE	DOSE/ mg/kg/jour	DURÉE /animaux/ groupe	OBSERVATIONS/RÉSULTATS
					pendant 3 mois pour vérifier la réversibilité des effets. Aux doses de 5 mg/kg/jour et de 15 mg/kg/jour, on a constaté une rougeur cutanée légère ou modérée qui, sur le plan histopathologique, se présentait sous forme d'hypertrophie ou d'hyperplasie. Les effets cutanés observés à la dose de 50 mg/kg/jour étaient sévères et ont nécessité une diminution de la dose à 30 mg/kg/jour. Autres constatations cliniques : On a noté une légère diminution du nombre de spermatozoïdes dans les testicules de 1 chien après 26 semaines de traitement à la dose de 15 mg/kg/jour; cet effet s'était amélioré après 1 an et a rétrocédé durant la période de rétablissement. Une hausse du nombre de leucocytes a été observée chez 2 chiens de chaque sexe [1,38 à 2,20 x 10^{10} L (traitement); 9,5 x 10^{9} L (témoin)]. On a constaté à la semaine 13 une augmentation du nombre de granulocytes non segmentés immatures (secondaire à une otite externe grave). Une femelle a présenté une ankylose cervicale. Le poids de la prostate et celui des testicules étaient réduits d'environ 50 % chez les animaux sacrifiés au bout de 6 mois, mais cette diminution de poids était moins prononcée après 1 an. Presque tous les chiens traités ont présenté certaines anomalies hypertrophiques et (ou) hyperplasiques liées à la dose au niveau de l'épiderme et des glandes sébacées et cérumineuses. De plus, chez les chiens traités par des doses élevées, on a observé une inflammation suppurée récidivante chronique modérée ou sévère du canal auditif externe. Un arrêt léger ou modéré de la spermatogenèse et l'apparition de cellules géantes multinucléées ont été

ESPÈCE	SOUCHE SEXE/N[b re]/groupe	VOIE	DOSE/ mg/kg/jour	DURÉE /animaux/ groupe	OBSERVATIONS/RÉSULTATS
					observés au bout de 6 mois dans les testicules de 1 mâle traité par des doses moyennes et des 2 mâles traités par des doses élevées, mais la sévérité de ces effets a diminué à la fin de l'étude. Toutes les constatations cliniques ont rétrocédé durant la période de rétablissement.
Rat	Wistar/ 20/sexe/ dose	Orale (préparation alimentaire)	0 (témoin) 2 4 10	18 mois	Chez les groupes traités à raison de 2 mg/kg/jour et 4 mg/kg/jour, la tolérance clinique globale s'est révélée bonne. Les symptômes bénins observés dans ces groupes ont été jugés non liés au traitement, à l'exception de la formation de croûtes sur les paupières, plus fréquente chez les mâles du groupe recevant la dose de 4 mg/kg/jour. Chez les groupes traités par la dose de 10 mg/kg/jour, on a constaté une toxicité générale certaine, et le traitement a été interrompu pendant les semaines 27 et 28 ainsi que pendant les semaines 54 et 55 en raison d'effets indésirables sévères. Après 3 ou 4 mois de traitement à la dose la plus élevée, 70 % (26/37) des rats ont présenté des signes révélateurs de fractures des os longs. À la fin de l'étude, la plupart des rats de ce groupe avaient de multiples fractures osseuses. À la fin de l'étude, la plupart des rats du groupe traité par la dose de 10 mg/kg/jour avaient de multiples fractures osseuses. Chez 5 mâles et 5 femelles, on a diagnostiqué une ostéoporose grave et de multiples fractures des extrémités, des omoplates et (ou) de la colonne vertébrale. Aucune fracture osseuse n'a été observée chez les animaux des autres groupes posologiques. En plus des signes cliniques liés aux

ESPÈCE	SOUCHE SEXE/N[b re]/groupe	VOIE	DOSE/ mg/kg/jour	DURÉE /animaux/ groupe	OBSERVATIONS/RÉSULTATS
					fractures osseuses, on a noté la formation de croûtes sur les paupières et le nez des animaux ayant reçu la dose élevée. Aucun changement hématologique important n'a été observé. Une diminution minime du nombre d'érythrocytes s'est manifestée après 4 semaines chez les mâles traités par la dose de 4 mg/kg/jour ou de 10 mg/kg/jour; la diminution a été maximale aux semaines 13, 26 et 39 (10 % - 4 mg/kg/jour; 12 % - 10 mg/kg/jour). On a noté une diminution du nombre d'érythrocytes au bout de 13 semaines chez les femelles du groupe ayant reçu la dose élevée; la réduction a été maximale (13 %) à la semaine 53. Dans le groupe ayant reçu la dose moyenne, la diminution du nombre d'érythrocytes n'a été significative qu'à la semaine 39. On a décelé des diminutions correspondantes minimes de l'hémoglobine et de l'hématocrite ainsi que des hausses minimes ou légères du volume globulaire moyen et de la teneur globulaire moyenne en hémoglobine chez les mâles et les femelles traités par la dose élevée et chez les mâles ayant reçu la dose moyenne. On a aussi noté une augmentation du nombre de réticulocytes chez les mâles et les femelles du groupe traité par la dose élevée. Ces valeurs excédaient parfois légèrement les limites physiologiques normales. On a constaté une faible augmentation du poids des reins, liée à la dose, chez les mâles des groupes ayant reçu 4 mg/kg/jour et 10 mg/kg/jour, mais elle n'était pas corrélée avec des manifestations histomorphologiques. On a jugé que la tendance à une légère augmentation de l'hématopoïèse

ESPÈCE	SOUCHE SEXE/N[b re]/groupe	VOIE	DOSE/ mg/kg/jour	DURÉE /animaux/ groupe	OBSERVATIONS/RÉSULTATS
					extramédullaire au niveau de la rate chez les animaux traités résultait de la faible hausse du nombre d'érythrocytes. Ce changement, le plus souvent minime ou léger, s'observait surtout chez les animaux du groupe traité par la dose élevée.

Abréviation : i.v. = voie intraveineuse.

Cancérogénicité

ESPÈCE	SOUCHE	VOIE	DOSE mg/kg/jour	DURÉE	OBSERVATIONS/RÉSULTATS
Rats	Wistar (50/sexe/ groupe)	Orale	0 (témoin - 1) 0,5 1 2 0 (témoin - 2)	104 semaines	Au total, 159 rats (83 mâles et 76 femelles) sont décédés ou ont été sacrifiés durant l'étude. Le nombre d'animaux sacrifiés prématurément était légèrement plus grand chez les mâles du groupe traité par la dose élevée en raison de symptômes cliniques liés au médicament. La plupart des animaux sont décédés ou ont été sacrifiés durant le dernier quart de l'étude. Les cas de mort spontanée ou les sacrifices étaient fréquemment liés à des tumeurs de l'hypophyse. L'administration orale d'acitrétine à raison de 0,5 mg/kg/jour n'entraînait aucun effet indésirable lié au médicament. Dans le groupe ayant reçu la dose moyenne, la fréquence de la formation d'une croûte légère ou modérée dans les régions périoculaire et nasale était légèrement plus grande chez les mâles et les femelles. Cette manifestation s'observait habituellement vers la fin de l'étude. Dans le groupe ayant reçu la dose élevée, la formation de croûtes dans les régions périoculaire ou nasale et les fractures des os longs étaient observées à partir du 6[e] mois. À la fin de l'étude, la plupart des rats du groupe ayant reçu la dose élevée présentaient ces symptômes. Chez les

ESPÈCE	SOUCHE	VOIE	DOSE mg/kg/jour	DURÉE	OBSERVATIONS/RÉSULTATS
					mâles, on a constaté une stagnation du gain pondéral entre les semaines 72 et 77. Des lésions non néoplasiques liées au médicament ont été observées dans les os des animaux traités par la dose élevée. On a noté une ostéoporose légère ou modérée dans les fémurs de 6 mâles et de 2 femelles, ainsi que dans le sternum de 5 mâles et de 2 femelles. On a décelé des cals dans les fémurs de 20 mâles et de 20 femelles, dans le sternum de 6 mâles et de 6 femelles, dans les vertèbres de 1 mâle et dans les os nettement modifiés des membres antérieurs de 13 mâles et de 11 femelles. On a observé une augmentation de l'érythropoïèse dans la rate de 26 mâles et de 37 femelles du groupe ayant reçu la dose élevée, mais seuls 7 mâles et 19 femelles du 1er groupe témoin, ainsi que 12 mâles et 25 femelles du 2e groupe témoin ont présenté cette anomalie. Celle-ci a été jugée secondaire aux traumatismes répétés des os et aux hémorragies qui s'ensuivaient plutôt qu'attribuée à un effet primaire de l'acitrétine. On a conclu que les lésions néoplasiques, observées principalement au niveau de la peau et des organes endocrines et reproducteurs, reflétaient l'éventail des manifestations spontanées couramment associées au vieillissement chez les rats de cette souche.

Mutagénicité

Aucune preuve du pouvoir mutagène de l'acitrétine n'a été observée au cours des essais suivants :

- Évaluation du pouvoir mutagène selon la méthode de Ames au moyen des souches TA 98, TA 100, TA 1535 et TA 1537 de *S. typhimurium* à des concentrations allant jusqu'à 30 mcg/plaque avec et sans activation métabolique par la fraction S-9 d'homogénat de foie, ou au moyen des souches TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 et TA 1538 de *S. typhimurium* et de la souche WP2 uvr d'*E. coli* à des concentrations allant jusqu'à 5 000 mcg/plaque avec et sans activation métabolique par la fraction S-9 d'homogénat de foie.
- Épreuve d'induction de mutations sur le locus HGPRT de la lignée cellulaire V-79, dérivée de cellules pulmonaires de hamsters chinois, à des concentrations maximales de 1 mcg/mL sans activation métabolique et de 200 mcg/mL avec activation métabolique par la fraction S-9 d'homogénat de foie.
- Synthèse d'ADN non prévue dans des hépatocytes de rats à des concentrations allant jusqu'à 100 mcg/mL et des fibroblastes humains à des concentrations allant jusqu'à 200 mcg/mL.
- Induction d'aberrations chromosomiques dans des lymphocytes humains à des concentrations allant jusqu'à 200 mcg/mL avec activation métabolique par la fraction S-9 d'homogénat de foie.
- Évaluation du pouvoir mutagène par la méthode du micronoyau chez la souris lors de l'administration d'une dose orale unique de 3 mg/kg.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

- Fécondité et performance reproductive générale chez le rat

On a évalué la fécondité et la performance reproductive de 36 rats de chacun des 2 sexes traités par de l'acitrétine (dans une préparation d'huile de colza) à des doses orales de 0 mg/kg/jour (groupe témoin sous excipient seulement), de 0,3 mg/kg/jour, de 1,0 mg/kg/jour et de 3,0 mg/kg/jour. L'administration du médicament aux mâles a débuté 70 jours avant l'accouplement et a été maintenue tout au long de la période d'accouplement. L'administration du médicament aux femelles a débuté 14 jours avant l'accouplement et a été maintenue tout au long des périodes d'accouplement, de gestation et de lactation (incluant le jour 22 de la lactation). Deux générations successives ont également été étudiées.

Aucun cas de mort ni aucun signe de toxicité liés au médicament n'ont été observés chez les parents au cours de cette étude. La survie des ratons du groupe traité par la dose élevée (3,0 mg/kg/jour) était moindre (mortalité de 24,6 % comparativement à 8,8 % dans le groupe témoin), et certaines épreuves d'évaluation du développement physique et fonctionnel, comme la croissance des poils, l'ouverture des oreilles, le réflexe de sursaut (stimulus auditif), la contraction pupillaire et la mémoire de fixation, ont révélé des anomalies. Aucun effet lié au traitement n'a été noté sur l'accouplement de la génération F1, ni sur la survie et le développement pondéral des petits de la génération F2.

Aucun effet n'a été observé lors de l'administration des 2 doses les plus faibles (0,3 mg/kg/jour et 1,0 mg/kg/jour).

- Embryotoxicité et tératologie

Souris

On a évalué le pouvoir embryotoxique et le pouvoir tératogène de l'acitrétine chez 36 femelles à qui l'on a administré le médicament par voie orale (dans une préparation d'huile de colza) à raison de 0 mg/kg/jour (groupe témoin sous excipient seulement), de 1 mg/kg/jour, de 3 mg/kg/jour, et de

10 mg/kg/jour du 7e au 16e jour de la gestation (accouplement = jour 1). L'étude a inclus une évaluation postnatale.

Aucun signe d'effets indésirables n'a été relevé chez les mères dans l'un ou l'autre des groupes posologiques. Une hémorragie vaginale a été observée dans tous les groupes posologiques, et quelques animaux sont morts. Chez 3 souris qui ont survécu malgré une hémorragie vaginale, on a noté une résorption complète de tous les fœtus. On a constaté une hausse du taux de résorption dans le groupe ayant reçu la dose élevée (25,8 % comparativement à 10,2 % dans le groupe témoin).

Des effets tératogènes, qui étaient fonction de la dose, ont été observés dans les groupes traités par les doses moyenne et élevée (3 mg/kg/jour et 10 mg/kg/jour). Des malformations squelettiques (dans la région cervicale, les arcs neuraux et les os longs) et des malformations des tissus mous (exencéphalie, fente palatine, agénésie rénale unilatérale et distension du bassinet du rein) ont été observées.

Aucun effet ni embryotoxique, ni tératogène, ni indésirable n'a été observé sur le développement postnatal des souriceaux dans le groupe traité par la dose faible (1,0 mg/kg/jour).

Rats

On a évalué le pouvoir embryotoxique et le pouvoir tératogène de l'acitrétine chez 36 rates à qui l'on a administré des doses orales de 0 mg/kg/jour (groupe témoin sous excipient seulement), de 7,5 mg/kg/jour, de 15 mg/kg/jour et de 30 mg/kg/jour. L'acitrétine a été administrée sous forme de préparation d'huile de colza du 7e au 16e jour de la gestation (accouplement = jour 1). L'étude a inclus une évaluation postnatale des ratons.

Aucun effet toxique ni mort liés au médicament n'ont été notés chez les mères; il n'y avait, non plus, aucun effet indésirable lié au médicament concernant le taux de résorption, la taille moyenne de la portée et le poids corporel moyen des fœtus vivants.

On a constaté de graves malformations isolées (malformation du squelette de la tête et du tronc, exencéphalie et ectopie des intestins) chez 2 fœtus du groupe ayant reçu la dose faible (7,5 mg/kg/jour). Puisque ces anomalies étaient isolées et non liées à la dose, elles ont possiblement été spontanées. On a jugé que les doses de 15 mg/kg/jour et de 30 mg/kg/jour étaient tératogènes. L'administration de 15 mg/kg/jour a entraîné des malformations de l'humérus; à celles-ci se sont ajoutées des malformations du radius et du cubitus et une fente palatine lors du traitement à la dose de 30 mg/kg/jour.

Aucun effet n'a été décelé durant l'évaluation postnatale des ratons des groupes traités par les doses faible et moyenne. La survie des ratons du groupe ayant reçu 30 mg/kg/jour était moindre, mais on n'a pas observé d'effets indésirables chez les ratons survivants. La dose d'acitrétine la plus élevée n'ayant entraîné aucun effet tératogène chez le rat était de 7,5 mg/kg/jour.

Lapins

On a évalué le pouvoir embryotoxique et le pouvoir tératogène de l'acitrétine (dans une préparation d'huile de colza) chez des lapines (20 par groupe) à qui l'on a administré des doses orales de 0 mg/kg/jour (groupe témoin sous excipient seulement), de 0,2 mg/kg/jour, de 0,6 mg/kg/jour et de 2,0 mg/kg/jour. L'acitrétine a été administrée du 7e au 19e jour de la gestation (accouplement = jour 1).

Le gain pondéral maternel n'a été perturbé dans aucun des groupes posologiques. La dose de 0,6 mg/kg/jour a entraîné une faible incidence de fentes palatines et d'anomalies cérébrales. La dose de 2,0 mg/kg/jour était tératogène (yeux ouverts, ectrodactylie, spina-bifida, ectopie des viscères abdominaux et atrophie apicale bilatérale des phalanges distales des membres antérieurs et postérieurs) et a entraîné un taux de résorption significatif sur le plan statistique (56 %). Le taux de

survie des petits 24 heures après la naissance (80 %) était réduit de façon significative dans le groupe traité par la dose élevée.

Aucun effet ni embryotoxique ni tératogène, ni aucun effet sur le déroulement et l'issue de la gestation n'ont été notés dans le groupe ayant reçu la dose de 0,2 mg/kg/jour.

Développement périnatal et postnatal chez le rat

Une évaluation périnatale et postnatale a été menée chez des rates (24 par groupe) à qui l'on a administré de l'acitrétine (dans une préparation d'huile de colza) par voie orale à raison de 0 mg/kg/jour (groupe témoin sous excipient seulement), de 0,3 mg/kg/jour, de 1,0 mg/kg/jour et de 3,0 mg/kg/jour. L'acitrétine a été administrée du 16^{e} jour de la gestation au 22^{e} jour de la lactation (accouplement = jour 1). L'étude a inclus une évaluation postnatale du développement physique et fonctionnel des ratons.

Aucun effet n'a été observé sur la mortalité maternelle, le gain pondéral maternel et la durée médiane de la gestation ou le taux de résorption. L'examen macroscopique et l'examen des viscères des ratons n'ont rien révélé d'anormal. Aucune altération de la capacité d'apprentissage et de la mémoire, ni aucune anomalie du développement fonctionnel des ratons n'ont été observées. Dans le groupe ayant reçu la dose de 3,0 mg/kg/jour, la survie des ratons était d'environ 84 % comparativement à 94 % dans le groupe témoin. Un retard de l'éruption des incisives a été le seul effet physique observé chez les ratons du groupe traité par la dose élevée.

Études in vitro

L'emploi de l'acitrétine chez les patients psoriasiques entraîne une amélioration qui se traduit par une diminution des squames, de l'érythème et de l'épaisseur des lésions, ainsi qu'une réduction de l'inflammation au niveau de l'épiderme et du derme.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

[Pr]SORIATANE®

Acitrétine en gélules

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **SORIATANE** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **SORIATANE** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

Vous **devez** signer le formulaire de consentement éclairé avant de commencer à prendre SORIATANE.

Femmes :

Malformations congénitales (nouveau-nés présentant des malformations)

- **Ne prenez PAS** SORIATANE si vous êtes enceinte ou souhaitez le devenir. SORIATANE peut causer de graves malformations congénitales chez le nouveau-né.
- Vous devez discuter avec votre médecin de **contraception efficace** avant de commencer à prendre SORIATANE et vous devez prendre des mesures contraceptives efficaces sans interruption comme suit :
  - pendant au moins 1 mois avant de commencer à prendre SORIATANE;
  - aussi longtemps que vous prenez SORIATANE; **et**
  - pendant au moins 3 ans après avoir cessé de prendre SORIATANE (veuillez discuter de ce sujet avec votre médecin); et
- Gardez à l'esprit qu'aucune méthode contraceptive n'est sûre à cent pour cent. Il est recommandé soit que vous vous absteniez de relations sexuelles, soit que vous utilisiez simultanément 2 méthodes efficaces de contraception (veuillez discuter de ce sujet avec votre médecin).
- Il est possible que les préparations contenant uniquement un progestatif à faible dose ne suffisent pas comme méthode contraceptive durant le traitement par SORIATANE; leur utilisation n'est donc pas recommandée.
- **NE prenez PAS SORIATANE avant d'être certaine que vous n'êtes pas enceinte :**
  - Avant le début du traitement par SORIATANE, vous devez vous prêter à 2 tests de grossesse dont les résultats doivent être négatifs. Le premier test sera effectué lors de l'évaluation initiale alors qu'est envisagé le traitement par SORIATANE. Le second test – de confirmation – doit être effectué dans les 3 jours précédant la prise de la première dose. Les résultats des 2 tests doivent montrer que vous n'êtes pas enceinte.
  - Vous devez attendre le 2^{e} ou le 3^{e} jour de votre prochain cycle menstruel avant de commencer à prendre SORIATANE.
- Pendant le traitement, vous devez vous prêter à un test de grossesse, réalisé dans un laboratoire agréé, à intervalles de 28 jours. Avant de pouvoir recevoir une nouvelle

ordonnance de SORIATANE, vous devez obtenir un résultat négatif à un test de grossesse réalisé tout au plus dans les 3 jours précédents.

- Après avoir cessé le traitement, les tests de grossesse doivent être effectués à intervalles de 1 à 3 mois pendant au moins 3 ans après la prise de la dernière dose.
- Chaque fois que vous commencez un nouveau cycle de traitement par SORIATANE, quelle que soit la durée de la période intermédiaire, vous devez utiliser, sans interruption, une méthode efficace de contraception durant le traitement et pendant **au moins 3 ans** après la fin de votre traitement par SORIATANE.
- **Consultez immédiatement votre médecin si vous devenez enceinte pendant que vous prenez SORIATANE ou après la fin de votre traitement.** Vous devez discuter avec votre médecin du risque élevé de graves malformations congénitales pour votre enfant du fait que vous prenez ou avez pris SORIATANE, ainsi que des options qui s'offrent à vous dans ce cas.
- **N'allaitez PAS** pendant que vous prenez SORIATANE ni pendant au moins 3 ans après avoir cessé de prendre ce médicament.

Tous les patients :

- **Ne consommez PAS** d'alcool pendant le traitement par SORIATANE et pendant au moins 2 mois après avoir arrêté le traitement.
- **Ne donnez PAS** de sang pendant le traitement par SORIATANE et pendant au moins 3 ans après avoir arrêté le traitement. Si une personne qui est enceinte reçoit votre don de sang, son enfant pourrait être exposé à SORIATANE et présenter des malformations à la naissance.

SORIATANE peut causer des effets secondaires graves, notamment les suivants :

- **Problèmes de foie**
  - Des cas de jaunisse, d'hépatite toxique (inflammation du foie) et de lésions au foie ont été signalés chez des patients prenant SORIATANE.
  - Avant le début du traitement par SORIATANE et pendant celui-ci, votre professionnel de la santé demandera des analyses de sang pour vérifier le fonctionnement de votre foie.
- **Pseudo-tumeur cérébrale (hypertension intracrânienne bénigne) :** Il s'agit d'une maladie caractérisée par une augmentation de la pression dans le cerveau.
- **Changements d'humeur (y compris irritabilité, agression, dépression, suicide et idées suicidaires et d'automutilation)**
  - Avant le traitement par SORIATANE, votre professionnel de la santé évaluera si vous présentez des changements d'humeur, y compris une dépression.
  - Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous présentez des symptômes de dépression ou une aggravation de la dépression.
- **Trouble psychotique (hallucinations ou délires) :** Cela pourrait vous amener à présenter des hallucinations (voir ou entendre des choses) ou des délires (avoir des idées fausses).

Pourquoi utilise-t-on SORIATANE?

SORIATANE (acitrétine) est utilisé dans le traitement :

- du psoriasis grave;
- d'autres troubles de la kératinisation chez les patients adultes qui n'ont pas répondu aux traitements standards.

Comment SORIATANE agit-il?

SORIATANE est un rétinoïde. Par son mode d'action, il permet de rétablir un schéma de croissance plus normal des cellules de la peau.

Quels sont les ingrédients de SORIATANE?

Ingrédient médicinal : acitrétine

Ingrédients non médicinaux : gélatine, glucose (liquide séché par nébulisation), cellulose microcristalline, ascorbate de sodium, gélule (gélatine, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune et dioxyde de titane) et encre d'imprimerie (hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir, alcool isopropylique, alcool butylique, propylèneglycol et gomme laque)

SORIATANE se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Gélules : 10 mg et 25 mg

N'utilisez pas SORIATANE dans les cas suivants :

- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous devenez enceinte pendant le traitement par SORIATANE. Vous devez cesser immédiatement de prendre SORIATANE. Consultez l'encadré **« Mises en garde et précautions importantes »**;
- vous allaitez;
- vous êtes allergique à l'acitrétine ou à l'un des autres ingrédients contenus dans SORIATANE;
- vous êtes allergique à d'autres rétinoïdes, à la vitamine A ou à ses métabolites;
- vous consommez de l'alcool (dans des boissons, des aliments ou des médicaments);
- vous avez des problèmes graves de foie;
- vous avez des problèmes graves de reins;
- vos taux sanguins de lipides sont constamment élevés;
- vous prenez des tétracyclines, des médicaments utilisés pour traiter des infections bactériennes;
- vous prenez du méthotrexate, un médicament utilisé pour traiter le cancer et d'autres troubles causés par une hyperactivité du système immunitaire;
- vous avez un taux élevé de vitamine A (hypervitaminose A).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir SORIATANE, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- si vous avez un taux élevé de cholestérol ou de triglycérides;

- si vous avez un taux élevé de sucre dans le sang ou si vous avez des antécédents familiaux de diabète. Il pourrait s'avérer nécessaire de surveiller plus fréquemment le taux de sucre dans votre sang au début du traitement;
- si vous éprouvez des problèmes de foie;
- si vous éprouvez des problèmes de reins;
- si vous souffrez ou avez déjà souffert de dépression, ou si vous avez des antécédents familiaux de dépression;
- si vous avez des problèmes aux yeux ou portez des verres de contact. SORIATANE peut causer une sécheresse des yeux, une sensibilité à la lumière ou d'autres problèmes aux yeux.

Autres mises en garde

- **Programme de prévention de la grossesse du fabricant de SORIATANE**
  Votre consultation médicale devrait avoir comporté la présentation du Programme de prévention de la grossesse du fabricant de SORIATANE, qui comprend :
  - des renseignements complets sur les risques liés à la prise de ce médicament;
  - un dessin illustrant un nouveau-né difforme;
  - une liste des critères auxquels vous devez répondre avant de prendre le médicament;
  - des renseignements détaillés sur les méthodes contraceptives;
  - un schéma présentant le Programme de prévention de la grossesse du fabricant de SORIATANE;
  - un formulaire de consentement éclairé à lire et à signer (s'adressant aux hommes et aux femmes).

  Si le Programme de prévention de la grossesse du fabricant de SORIATANE ne vous a pas été présenté lors de votre consultation médicale, veuillez communiquer avec l'agent de marketing pour le Canada, la ligne d'information médicale en matière d'innocuité d'Aralez Pharmaceuticals Canada Inc., au 1-866-391-4503 (sans frais).

- **Peau**
  - Évitez toute exposition prolongée à la lumière du soleil ou de lampes solaires pendant le traitement par SORIATANE. Portez des vêtements protecteurs, un chapeau ou un écran solaire qui a un facteur de protection solaire (FPS) de 30 ou plus. SORIATANE pourrait rendre votre peau plus sensible aux rayons ultraviolets (UV).
  - Évitez les interventions esthétiques visant à lisser la peau (tels que l'épilation à la cire, la dermabrasion ou les traitements au laser) pendant le traitement par SORIATANE et pendant un certain temps après l'arrêt du traitement. SORIATANE pourrait causer des cicatrices ou une inflammation de la peau à la suite de ces interventions. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir des conseils au sujet du moment approprié pour prévoir des interventions esthétiques.
  - Évitez d'utiliser des produits contre l'acné ayant une action exfoliante, car ils peuvent irriter votre peau.
  - Vous devez utiliser un hydratant pour la peau en crème ou en onguent et un baume à lèvres pendant le traitement par SORIATANE, car ce médicament peut assécher votre peau et vos lèvres.

- **Visites de suivi et examens**

- Vous devrez visiter régulièrement votre professionnel de la santé pendant votre traitement par SORIATANE. Celui-ci :
    - demandera des analyses de sang pour surveiller les taux de lipides (cholestérol, triglycérides) et le taux de sucre dans votre sang, ainsi que la santé de votre foie.
    - évaluera si vous présentez des changements d'humeur.
    - vous examinera à la recherche de signes d'anomalies au niveau des os et de problèmes de vision.
- Si vous êtes une femme, votre professionnel de la santé vous demandera de vous prêter à un test de grossesse avant le traitement par SORIATANE et régulièrement pendant et après le traitement. Pendant le traitement, vous devrez vous prêter à un test de grossesse tous les 28 jours. Après avoir cessé le traitement, vous devrez vous prêter à un test de grossesse tous les 1 à 3 mois, pendant 3 ans après la prise de la dernière dose.

- **Conduite de véhicules et utilisation de machines**
    - SORIATANE pourrait modifier votre vision et votre capacité à conduire la nuit. Faites preuve de prudence lorsque vous conduisez un véhicule ou que vous accomplissez des tâches qui demandent une grande attention, surtout la nuit.

- **Enfants et adolescents (âgés de moins de 18 ans)**
    - Vous ne devez pas prendre SORIATANE si vous avez moins de 18 ans.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves :

Les interactions médicamenteuses graves avec SORIATANE comprennent :

- la vitamine A ou les rétinoïdes.
- le méthotrexate. L'utilisation concomitante de SORIATANE et du méthotrexate pourrait augmenter le risque d'hépatite.
- les tétracyclines. L'utilisation concomitante de SORIATANE et de tétracyclines pourrait augmenter le risque de pression élevée dans le crâne (pression intracrânienne).
- l'alcool, car il transforme SORIATANE en étrétinate, une substance chimique qui cause aussi des malformations congénitales et qui séjourne encore plus longtemps dans l'organisme.

Les produits suivants pourraient également interagir avec SORIATANE :

- la phénytoïne, un médicament utilisé pour traiter les convulsions;
- le glyburide, ou une sulfonylurée, des médicaments destinés à traiter le diabète;
- le millepertuis (herbe de Saint-Jean);
- les contraceptifs oraux à faible dose. Les contraceptifs oraux à faible dose contenant uniquement un progestatif (mini-pilules) pourraient ne pas être efficaces si vous utilisez SORIATANE.

Comment SORIATANE s'administre-t-il?

- Prenez toujours SORIATANE exactement comme votre professionnel de la santé vous le dit.
- Prenez le médicament par voie orale (par la bouche) 1 fois par jour avec de la nourriture ou après un repas.

Dose habituelle

La dose qui vous sera prescrite dépendra de votre problème de santé et des recommandations de votre professionnel de la santé. Celui-ci pourrait changer la dose ou mettre fin au traitement en fonction de l'efficacité de SORIATANE dans votre cas.

Traitement du psoriasis grave : la dose initiale est de 25 mg 1 fois par jour; la dose d'entretien quotidienne est de 25 à 50 mg; la dose quotidienne maximum est de 75 mg.

Traitement des autres troubles de la kératinisation : 10 mg 1 fois par jour; dose quotidienne maximum de 50 mg.

Surdose

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de SORIATANE, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose omise

- Si vous avez omis une dose de SORIATANE, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli le même jour. Toutefois, s'il est presque le temps de prendre la dose suivante, ne prenez pas la dose omise et prenez la dose suivante de votre médicament à l'heure prévue.
- NE prenez PAS une double dose pour compenser la dose omise.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à SORIATANE?

Lorsque vous prenez SORIATANE, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Douleur au dos, aux os ou aux muscles
- Ongles cassants
- Saignement ou inflammation des gencives, ou inflammation de la muqueuse de la bouche
- Frissons, sensibilité accrue au toucher
- Sécheresse des yeux, en particulier si vous portez des verres de contact
- Sécheresse de la bouche, lèvres gercées, sécheresse nasale ou écoulement nasal
- Diminution ou augmentation de l'appétit
- Problèmes aux oreilles tels que douleur, accumulation de cire (cérumen) ou bourdonnements
- Problèmes aux yeux tels que sensibilité à la lumière, douleur, altération de la vision
- Perte de cheveux ou texture anormale des cheveux; il est impossible de prédire si votre chevelure reviendra à la normale après le traitement

- Infections, y compris de la peau autour des ongles
- Inflammation le long du bord de la paupière (blépharite), inflammation ou infection de la membrane qui tapisse les paupières (conjonctivite)
- Saignements de nez
- Problèmes de peau tels que sueurs froides, transpiration excessive, sensibilité à la lumière du soleil, peau enflammée, ulcérée, grasse ou fissurée
- Fatigue, douleur, soif
- Difficulté à dormir

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser ce médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Douleurs abdominales : maux d'estomac			√
Diarrhée			√
Maux de tête			√
Nausées			√
Vomissements			√
Atrophie cutanée : peau fragile	√		
Alopécie : perte de cheveux	√		
Chéilite : inflammation des lèvres	√		
Prurit : démangeaisons	√		
Exfoliation de la peau : peau du bout des doigts qui pèle; peau qui pèle sur tout le corps	√		
Éruption érythémateuse : rougeur ou éruption cutanée (rash)		√	
Peau collante	√		
Problèmes auditifs : déficience auditive, tintement dans les oreilles		√	
PEU FRÉQUENT			
Vision brouillée : vision trouble ou difficulté pour les yeux à faire la mise au point			√
Sécheresse des yeux : sensation persistante de sécheresse des yeux		√	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser ce médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Jaunisse : jaunissement de la peau ou des yeux et (ou) symptômes semblables à ceux de la grippe et (ou) urine foncée			√
Problèmes cardiaques : essoufflement, faiblesse, nausées, étourdissements, douleur à la poitrine et difficulté à parler. Ces symptômes peuvent être des signes d'une crise cardiaque ou d'un accident vasculaire cérébral (AVC).			√
Œdème périphérique : enflure d'une jambe, d'une cheville, d'un pied ou d'un bras. Ces symptômes peuvent être des signes d'un caillot de sang.			√
TRÈS RARE			
Atteinte visuelle : diminution de la vision de nuit		√	
Arthralgie : courbatures ou douleurs articulaires ou difficulté à bouger. Des modifications osseuses ont été décelées à la radiographie chez des patients prenant SORIATANE. L'ampleur des dommages que ces modifications peuvent causer est actuellement inconnue.		√	
Réactions cutanées graves telles que l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique : éruption cutanée grave (peau rouge ou pourpre), fièvre ou sensation de malaise, rougeur ou inflammation des yeux, enflure du visage ou de la langue, ampoules, peau qui pèle, lésions et plaies multiples, particulièrement au			√

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser ce médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
niveau de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux			
INCONNUE			
Réactions allergiques : éruption cutanée (rash), urticaire, démangeaisons, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer ou à avaler			√
Hyperperméabilité capillaire : enflure soudaine d'une partie ou de la totalité du corps, gain de poids, fièvre, sensation de tête légère, sensation de faiblesse ou douleur aux muscles			√
Dermatite exfoliative : peau rouge, enflée, douloureuse, qui pique ou qui pèle. Elle peut commencer par une lésion sur une surface limitée, puis s'étendre sur de plus grandes surfaces du corps.			√
Madarose : perte ou chute des cils et parfois des sourcils		√	
Hémorragie rectale : saignement du rectum			√
Idées suicidaires : idées suicidaires ou d'automutilation			√
Aggravation des problèmes émotionnels ou comportementaux : aggravation de la dépression, changements d'humeur (tels que dépression, tristesse ou crises de larmes), comportement agressif (tels que emportements, pensées violentes), trouble psychotique (hallucinations ou délires)			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

- Conservez le produit à une température de 15 à 25 °C dans son emballage d'origine. Gardez-le à l'abri de la chaleur, de la lumière et de l'humidité.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.
- N'utilisez pas le médicament après la date d'expiration (EXP) indiquée sur l'emballage.

Pour en savoir plus sur SORIATANE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), ou le site Web du fabricant (www.aralez.com), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-391-4503.
- Vous pouvez obtenir les renseignements importants concernant l'innocuité de SORIATANE et le Programme de prévention de la grossesse du fabricant de SORIATANE en ligne à l'adresse suivante : www.Soriatane.ca

Le présent feuillet a été rédigé par Allergan Inc.

Dernière révision : 4 avril 2025