

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

PrAbsorica LD®

Capsules d'isotrétinoïne

Formulation micronisée

Capsules, 8 mg, 16 mg, 24 mg et 32 mg, voie orale

USP

Rétinoïde pour le traitement de l'acné

Sun Pharmaceutical Industries Limited
Sun House, Parcelle 201 B/1
Autoroute Western Express, Goregaon (E)
Mumbai - 400 063
Maharashtra, Inde

Date de l'autorisation initiale :
22 juin 2023

Importé et distribué par :
Sun Pharma Canada Inc.
Brampton (Ontario) L6T 1C1

Numéro de contrôle de soumission : 263460

Absorica LD et C-A-R-E sont des marques de commerce de Sun Pharma ou de ses sociétés affiliées et filiales.

© 2023 Sun Pharma, ou ses filiales et sociétés affiliées. Tous droits réservés.

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas applicables au moment de l'autorisation ne sont pas répertoriées.

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : INFORMATION POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Pédiatrie	4
1.2 Gériatrie	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	8
4.1 Considérations posologiques.....	8
4.2 Dose recommandée et ajustement de la posologie	8
4.4 Administration.....	9
4.5 Dose oubliée.....	10
5 SURDOSAGE	10
6 FORMES POSOLOGIQUES, DOSAGES, COMPOSITION ET EMBALLAGE	11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	12
7.1 Populations particulières.....	24
7.1.1 Femmes enceintes	24
7.1.2 Allaitement maternel	25
7.1.3 Pédiatrie.....	25
7.1.4 Gériatrie.....	26
8 EFFETS INDÉSIRABLES	27
8.1 Présentation des effets indésirables.....	27
8.2 Effets indésirables des essais cliniques.....	27
8.2.1 Effets indésirables des essais cliniques – Pédiatrie	30
8.3.Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques	30
8.3.1 Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques – Pédiatrie	31
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives.....	32

8.5	Effets indésirables après commercialisation	32
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	34
9.1	Interactions médicamenteuses graves	34
9.2	Présentation des interactions médicamenteuses.....	34
9.4	Interactions médicament-médicament	34
9.5	Interactions médicament-aliment	35
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	35
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	35
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	36
10.1	Mécanisme d'action	36
10.2	Pharmacodynamie.....	36
10.3	Pharmacocinétique.....	36
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	37
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	38
PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		39
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	39
14	ESSAIS CLINIQUES	39
14.1	Essais cliniques par indication	39
	Acné nodulaire réfractaire sévère	39
14.2	Études de biodisponibilité comparatives.....	41
15	MICROBIOLOGIE	43
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	43
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		48

PARTIE I : INFORMATION POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Absorica LD® (capsules d'isotrétinoïne) est indiqué pour le traitement de :

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

En raison des effets indésirables importants associés à son utilisation, Absorica LD doit être réservé aux patients dont les conditions énumérées ci-dessus ne répondent pas aux traitements conventionnels de première intention. Absorica LD ne doit pas être remplacé par d'autres formulations commercialisées d'isotrétinoïne.

Absorica LD doit être prescrit uniquement par des médecins expérimentés dans l'emploi de rétinoïdes, qui comprennent le risque de tératogénicité chez les femmes en âge de procréer et qui ont l'habitude de prodiguer des conseils aux jeunes adultes pour lesquels l'isotrétinoïne est généralement indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » et 7.1.1 Femmes enceintes).

Il est fortement recommandé de limiter toutes les ordonnances d'Absorica LD à une provision de 1 mois de façon à encourager les patients à retourner voir leur médecin pour un suivi des effets secondaires.

Le pharmacien doit s'assurer que :

- Les ordonnances d'Absorica LD chez les femmes en âge de procréer doivent être limitées à 30 jours de traitement, nécessitant ainsi une nouvelle ordonnance pour poursuivre le traitement. Idéalement, le test de grossesse, l'ordonnance et la délivrance d'Absorica LD doivent avoir lieu le même jour.
- La distribution d'Absorica LD a lieu dans un délai maximum de 7 jours après la prescription.

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (< 12 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'Absorica LD chez les patients pédiatriques de moins de 12 ans n'ont pas été établies. L'utilisation d'Absorica LD chez ces patients n'est pas recommandée.

Pédiatrie (12 à 17 ans) : L'utilisation de l'isotrétinoïne pour le traitement de l'acné nodulaire réfractaire sévère chez les patients pédiatriques âgés de 12 à 17 ans doit faire l'objet d'une attention particulière, en particulier chez les patients présentant une maladie osseuse métabolique ou structurelle connue (voir 7.1.3 Pédiatrie).

1.2 Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans) : Les études cliniques sur les produits contenant de l'isotrétinoïne n'ont pas inclus un nombre suffisant de sujets gériatriques pour déterminer s'ils réagissent différemment des adultes plus jeunes. Bien que l'expérience clinique rapportée n'ait pas identifié de différences dans les réponses entre les patients âgés et les patients plus jeunes, on peut s'attendre à ce que les effets du vieillissement augmentent certains risques associés au traitement par l'isotrétinoïne (voir 7.1.4 Gériatrie).

2 CONTRE-INDICATIONS

Absorica LD (capsules d'isotrétinoïne) est contre-indiqué pendant la grossesse.

- Les femmes ne doivent pas tomber enceintes en prenant Absorica LD ou pendant au moins un mois après son arrêt. L'isotrétinoïne provoque de graves malformations congénitales chez un pourcentage très élevé de nourrissons nés de femmes qui sont tombées enceintes pendant le traitement à l'isotrétinoïne, quelle que soit la quantité, même pendant une courte période.
- Potentiellement, tout fœtus exposé peut être affecté. Il n'existe aucun moyen précis de déterminer si un fœtus exposé a été affecté (voir 7.1.1 Femmes enceintes).
- Si une grossesse survient pendant le traitement par Absorica LD ou durant le mois qui suit la fin du traitement, le traitement d'Absorica LD doit être immédiatement arrêté, et le médecin et la patiente doivent discuter du bien fondé de poursuivre la grossesse.
- Absorica LD doit être prescrit uniquement que par des médecins expérimentés dans l'emploi de rétinoïdes (voir 1 INDICATIONS).

Absorica LD est également contre-indiqué dans les conditions suivantes :

- les femmes qui allaitent
- insuffisance hépatique
- insuffisance rénale
- hypervitaminose A
- patients avec des taux de lipides sanguins excessivement élevés
- patients prenant des tétracyclines (voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » et 9.4 Interactions médicament-médicament)
- patients sensibles à l'isotrétinoïne ou à tout ingrédient de la préparation d'Absorica LD, y compris tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour une liste complète, voir le Tableau 2.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Le formulaire de consentement éclairé doit être signé par **TOUS** les patients avant de commencer le traitement avec Absorica LD. Ce formulaire de consentement est conçu pour s'assurer que les patients ont été informés et comprennent les risques psychiatriques et tératogènes associés à l'isotrétinoïne, avant de commencer le traitement. Le formulaire de consentement peut être obtenu en le téléchargeant sur le site Web Absorica LD Clinical Awareness Resource and Education (C-A-R-E^{MC}), www.AbsoricaLD.ca, ou en communiquant avec le service à la clientèle de Sun Pharma Canada à l'adresse Med.InfoCanada@sunpharma.com, ou par téléphone au 1-833-388-0532.

Mises en garde et précautions importantes

- **Prévention de la grossesse** : L'isotrétinoïne est un agent tératogène connu contre-indiqué pendant la grossesse (voir encadré 2 CONTRE-INDICATIONS). Les médecins devraient prescrire Absorica LD **uniquement** aux femmes en âge de procréer si **TOUTES** les conditions décrites sous conditions d'utilisation sont remplies. Voir également la contraception.

Les femmes doivent utiliser une contraception efficace sans interruption pendant un mois avant de commencer la thérapie Absorica LD, pendant le traitement Absorica LD et pendant un mois après l'arrêt de la thérapie Absorica LD. Il est recommandé d'utiliser en même temps deux formes fiables de contraception.

Il est obligatoire que toutes les patientes en âge de procréer traitées par Absorica LD fassent régulièrement des tests de grossesse mensuels négatifs avant de recevoir chaque prescription de 30-jours d'Absorica LD et un test supplémentaire un mois après l'arrêt du traitement.

De plus, lors de la prescription de ce médicament à des patientes en âge de procréer, les médecins doivent utiliser le programme Absorica LD CARE^{MC}, qui comprend les éléments suivants :

- des informations complètes sur les risques potentiels de ce médicament
- une liste de contrôle des critères qui doivent être satisfaits avant de prescrire ce médicament à des patientes en âge de procréer
- des informations détaillées sur les options de contrôle des naissances
- un consentement éclairé du patient pour examen et signature
- rappels mensuels de grossesse que les médecins doivent utiliser à chaque visite de la patiente pendant la période de traitement

Les informations énumérées ci-dessus peuvent être obtenues en accédant et en les téléchargeant sur le site Web du programme Absorica LD C-A-R-E^{MC}, www.AbsoricaLD.ca, ou en communiquant avec le service à la clientèle de Sun Pharma Canada à l'adresse Med.InfoCanada@sunpharma.com, ou par téléphone au 1-833-388-0532.

- **Psychiatrie** : Certains patients traités par l'isotrétinoïne sont devenus déprimés et certains ont tenté ou se sont suicidés. Bien qu'aucun lien de cause à effet n'ait été établi, tous les patients doivent faire l'objet d'un dépistage et d'une surveillance des signes de dépression avant et pendant le traitement (voir [Psychiatrie](#)). Les médecins doivent déterminer si le patient peut être déprimé ou à des antécédents de dépression, y compris des antécédents familiaux de dépression majeure avant de commencer le traitement par Absorica LD. Si des symptômes de dépression apparaissent ou s'aggravent pendant le traitement par Absorica LD, le médicament doit être arrêté rapidement et le patient orienté vers un traitement psychiatrique approprié si nécessaire. Cependant, l'arrêt de Absorica LD peut ne pas atténuer les symptômes et, par conséquent, une évaluation psychiatrique ou psychologique plus poussée peut être nécessaire.

Une liste de contrôle de dépistage psychiatrique est disponible pour aider les médecins à dépister les patients pour la dépression/tendance suicidaire avant le traitement et à surveiller le développement de symptômes psychiatriques pendant le traitement.

Les documents suivants sont à la disposition des médecins et des pharmaciens. Veuillez contacter le service client de Sun Pharma Canada en utilisant les informations fournies ci-dessous.

1. Liste de contrôle pour la prévention de la grossesse
2. Formulaire de consentement éclairé du patient
3. Programme patient/Guide pédagogique
4. Tableau de surveillance des patients
5. Guide de surveillance en laboratoire
6. Organigramme Absorica LD C-A-R-E^{MC}
7. Feuillet de rappel de grossesse pour les patientes
8. Liste de vérification du dépistage psychiatrique
9. Guide posologique

Service à la clientèle de Sun Pharma Canada :

Sans frais : 1-833-388-0532

Med.InfoCanada@sunpharma.com

www.AbsoricaLD.ca

- **Neurologie** : L'utilisation d'isotrétinoïne a été associée à un certain nombre de cas de pseudotumeur cérébrale (hypertension intracrânienne bénigne), dont certains impliquaient l'utilisation concomitante de tétracyclines (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 9.4 Interactions médicament-médicament). Les premiers symptômes de la pseudotumeur cérébrale comprennent des maux de tête, des nausées et des vomissements et des troubles visuels. Les patients présentant ces symptômes doivent subir un dépistage de l'œdème papillaire et, s'il est présent, le médicament doit être arrêté immédiatement et le patient doit être adressé à un neurologue pour diagnostic et soins. Un traitement concomitant avec des tétracyclines doit être évité (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 9.4 Interactions médicament-médicament).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Réserver pour les patients qui ne répondent pas aux thérapies conventionnelles de première intention pour les affections indiquées.
- Évaluer soigneusement l'état mental du patient, y compris s'il a ou non des antécédents de maladie psychiatrique (voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » et Psychiatrie).
- Limiter chaque prescription à un traitement de 30 jours
- Dispenser dans un délai maximum de 7 jours après la prescription.
- La réponse thérapeutique à l'isotrétinoïne est liée à la dose et varie d'un patient à l'autre. Cela nécessite un ajustement individuel de la posologie en fonction de la réponse, de l'état et de la tolérance du patient au médicament. Dans la plupart des cas, une suppression complète ou quasi-complète de l'acné est obtenue avec un seul traitement de 15 à 20 semaines. Si un deuxième cycle de traitement est nécessaire, il peut être initié deux mois ou plus après la fin du premier cycle, car l'expérience a montré que les patients peuvent continuer à s'améliorer sans le médicament. Les capsules Absorica LD ne sont pas interchangeables avec tout autre produit contenant de l'isotrétinoïne actuellement disponible.
- Voir 4.4 Administration, Tests de laboratoire avant l'administration.

4.2 Dose recommandée et ajustement de la posologie

La dose initiale d'Absorica LD doit être individualisée en fonction du poids du patient et de la gravité de la maladie.

En général, les patients devraient recevoir Absorica LD à raison de 0,4 à 0,8 mg/kg de poids corporel par jour pendant ou en dehors des repas (voir Tableau 1). Au cours du traitement, la posologie peut être ajustée en fonction de la réponse et/ou des effets indésirables, dont certains peuvent être liés à la dose. Dans des cas exceptionnels, des ajustements posologiques jusqu'à 1,6 mg/kg/jour peuvent être apportés selon la réponse et la tolérance du patient au médicament. Absorica LD doit être pris dans le nombre le plus proche de capsules entières,

soit en une seule dose, soit en deux doses fractionnées au cours de la journée, selon ce qui convient le mieux. Pour diminuer le risque d'irritation de l'œsophage, demander aux patients d'avaler les capsules avec un grand verre de liquide. Les capsules ne doivent pas être mâchées ou ouvertes. Il convient de noter qu'une exacerbation transitoire de l'acné est parfois observée.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour un usage pédiatrique chez les moins de 12 ans.

Tableau 1 : Dosage quotidien d'Absorica LD en fonction du poids corporel

Corps Poids (kg)	Dose quotidienne totale (mg) ¹		
	0,4 mg/kg	0,8 mg/kg	1,6 mg/kg
40	16	32	64
50	20	40	80
60	24	48	96
70	28	56	112
80	32	64	128
90	36	72	144
100	40	80	160

¹ Administrer le nombre de capsules entières indiqué, soit en une dose unique, soit en deux doses fractionnées.

Durée d'utilisation : La durée normale d'un traitement complet est de 15 à 20 semaines. Si le nombre total de nodules a été réduit de plus de 70 % avant la fin des 15 à 20 semaines de traitement, le traitement par Absorica LD peut être interrompu.

Après une période de 2 mois ou plus sans traitement, et si une acné nodulaire sévère persistante ou récurrente le justifie, une deuxième cure d'Absorica LD peut être initiée chez les patients qui ont terminé la croissance squelettique. L'utilisation d'un autre traitement à base d'Absorica LD n'est pas recommandée avant une période d'attente de deux mois car l'acné du patient peut continuer à s'améliorer après un traitement de 15 à 20 semaines. L'intervalle optimal avant le nouveau traitement n'a pas été défini pour les patients qui n'ont pas terminé leur croissance squelettique.

L'utilisation à long terme d'Absorica LD, même à faible dose, n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée. L'effet de l'utilisation à long terme d'Absorica LD sur la perte osseuse est inconnu (voir Appareil musculo-squelettique).

4.4 Administration

Absorica LD est à usage oral uniquement.

Tests de laboratoire avant l'administration

Les tests de laboratoire suivants **doivent** être complétés avant l'utilisation d'Absorica LD:

- **Test de grossesse : assurez-vous que la patiente n'est pas enceinte avant d'administrer Absorica LD** (voir 2 CONTRE-INDICATIONS, Surveillance et tests de laboratoire, et 7.1.1 Femmes enceintes).
 - Un profil lipidique à jeun comprenant des triglycérides
 - Tests de la fonction hépatique
 - Tests de la fonction rénale
 - Taux de glycémie
- (voir 2 CONTRE-INDICATIONS, Surveillance et tests de laboratoire)

4.5 Dose oubliée

Si un patient oublie une dose d'Absorica LD, il peut la prendre plus tard le même jour, mais le patient doit être informé de ne pas prendre plus d'Absorica LD en une journée que ce qui a été prescrit. Le patient doit alors prendre la prochaine dose le jour de dosage habituel prévu. Le patient ne doit pas prendre une double dose pour compenser une dose oubliée.

5 SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'une surdose médicamenteuse présumée, contactez le centre antipoison de votre région.

En cas de surdosage aigu d'Absorica LD, il faut envisager l'évacuation gastrique au cours des premières heures qui suivent l'ingestion du médicament. Les signes et symptômes d'un surdosage aigu d'isotrétinoïne ont été associés à des maux de tête, des vomissements, des bouffées vasomotrices, une chéilite, des douleurs abdominales, des étourdissements et de l'ataxie. À ce jour, tous les symptômes ont rapidement disparu sans effets résiduels apparents et généralement sans traitement. Une pression intracrânienne élevée a été rapportée chez des patients recevant des doses thérapeutiques d'isotrétinoïne. Les patients ayant reçu un surdosage d'Absorica LD doivent être étroitement surveillés afin de déceler tout signe d'augmentation de la pression intracrânienne. Des signes d'hypervitaminose A peuvent apparaître en cas de surdosage.

Il existe des données limitées sur les caractéristiques pharmacocinétiques d'isotrétinoïne en situation de surdosage. L'absorption de l'isotrétinoïne semble être un processus saturable.

Les précautions suivantes doivent être prises avec toutes les patientes en âge de procréer qui ont pris une surdose d'Absorica LD :

- Au moment du surdosage, un test de grossesse doit être réalisé et un échantillon de sang prélevé pour la détermination des concentrations d'isotrétinoïne et de métabolite.
- Un cycle menstruel complet après le surdosage, un deuxième test de grossesse doit être effectué et un deuxième échantillon de sang prélevé pour la détermination des concentrations d'isotrétinoïne et de métabolite.
- Une contraception efficace doit être utilisée pendant au moins 30 jours après le surdosage et poursuivie plus longtemps, si nécessaire jusqu'à ce que les concentrations plasmatiques physiologiques d'isotrétinoïne et de ses principaux métabolites soient atteintes.

Les patients masculins qui ont pris une surdose d'Absorica LD :

Comme on s'attendrait à ce qu'un surdosage entraîne des taux d'isotrétinoïne dans les spermatozoïdes plus élevés que ceux observés au cours d'un traitement normal, les patients de sexe masculin traités par Absorica LD doivent utiliser un préservatif ou éviter toute activité sexuelle reproductive avec une partenaire féminine qui est ou pourrait devenir enceinte, pendant 1 mois après le surdosage.

Les patientes qui obtiennent un résultat positif à un test de grossesse après un surdosage doivent être pleinement conseillées sur le risque sérieux pour le fœtus de cette exposition à l'isotrétinoïne et le médecin et la patiente doivent discuter du bien fondé de poursuivre la grossesse (voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 7.1.1 Femmes enceintes et Toxicologie reproductive et développementale).

6 FORMES POSOLOGIQUES, DOSAGES, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Les capsules Absorica LD contiennent de l'isotrétinoïne micronisée en suspension dans des capsules de gélatine dure à impression opaque pour l'administration orale.

Tableau 2 : Formes posologiques, dosages et composition

Voie d'administration	Forme posologique / Dosage	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules 8 mg 16 mg 24 mg 32 mg	Hydroxyanisole butylé, polysorbate-80 et huile de soja Enveloppe de la gélule : voir Tableau 3 Encre d'impression : ammoniac, alcool butylique, alcool déshydraté, alcool isopropylique, hydroxyde de potassium, propylène glycol, gomme laque et dioxyde de titane

Tableau 3 : Enveloppe de la gélule en gélatine dure : description et composition

Description	Composition
8 mg Une gélule vert clair de taille 3 avec une bande incolore (le capuchon est imprimé en blanc avec « RL29 » et le corps est imprimé en blanc avec « RL29 »).	D&C Jaune #10, FD&C Bleu #1, FD&C Rouge #40, gélatine et dioxyde de titane
16 mg Une capsule de taille 2, bleu foncé, avec une bande incolore (la capsule est imprimée en blanc avec « RL30 » et le corps est imprimé en blanc avec « RL30 »).	FD&C Blue #1, FD&C Red #40, gélatine et dioxyde de titane
24 mg Une gélule jaune intense de taille 1 avec une bande incolore (la coiffe est imprimée en blanc avec " RL31 » et le corps est imprimé en blanc avec " RL31 ").	D&C jaune #10, FD&C jaune #6, gélatine et dioxyde de titane.
32 mg Une capsule caramel de taille 0 avec une bande incolore (le capuchon est imprimé en blanc avec « RL32 » et le corps est imprimé en blanc avec « RL32 »).	Oxyde de fer noir, gélatine, oxyde de fer rouge, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune

Absorica LD en capsules de 8 mg, 16 mg, 24 mg et 32 mg sont fournies dans des boîtes contenant trois plaquettes alvéolées de 10 capsules chacune.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter la rubrique 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».

Général

Absorica LD est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer, sauf si **TOUTES** les conditions suivantes s'appliquent :

Conditions d'utilisation

- Le patient a une acné nodulaire et/ou inflammatoire sévère défigurante, une acné conglobata ou une acné réfractaire qui n'a pas répondu au traitement standard, y compris les antibiotiques systémiques.
- Le patient est fiable dans la compréhension et l'exécution des instructions.
- Tous les patients doivent signer le formulaire de consentement éclairé avant de commencer le traitement. **Ce formulaire est remis au médecin via le site www.AbsoricaLD.ca en communiquant avec le service à la clientèle de Sun Pharma Canada à l'adresse Med.InfoCanada@sunpharma.com, ou par téléphone au 1-833-388-0532.**

- d) Le patient est capable et prêt à se conformer aux mesures contraceptives efficaces obligatoires.
- e) Le patient a reçu et a reconnu avoir compris une explication orale et écrite détaillée des risques d'exposition fœtale à l'isotrétinoïne et du risque d'échec possible de la contraception. Cette explication peut inclure la présentation d'un dessin au trait au patient d'un nourrisson présentant les déformations externes caractéristiques résultant de l'exposition à l'isotrétinoïne pendant la grossesse.
- f) La patiente a été informée et comprend la nécessité de consulter rapidement son médecin en cas de risque de grossesse.
- g) La patiente comprend la nécessité d'un suivi rigoureux sur une base mensuelle.
- h) Les femmes doivent utiliser une contraception efficace sans interruption pendant un mois avant de commencer la thérapie Absorica LD, pendant le traitement Absorica LD et pendant un mois après l'arrêt de la thérapie Absorica LD. Il est recommandé d'utiliser en même temps deux formes de contraception fiables (voir [Contraception](#)).
- i) La patiente a eu deux tests de grossesse négatifs effectués dans un laboratoire agréé avant de commencer la thérapie Absorica LD avec le premier test de grossesse effectué lors de l'évaluation initiale lorsque la patiente est qualifiée pour la thérapie Absorica LD par le médecin. La patiente a subi un deuxième test de grossesse sérique ou urinaire avec une sensibilité d'au moins 25 mUI/mL avec un résultat négatif, effectué dans un laboratoire agréé, dans les 11 jours précédant le début du traitement. La patiente a eu deux ou trois jours de règles normales suivantes avant le début du traitement par Absorica LD.
- j) En cas de traitement de rechute, la patiente doit également utiliser les mêmes mesures contraceptives ininterrompues et efficaces un mois avant, pendant et un mois après Absorica LD.

(Pour les points d à i ci-dessus, veuillez consulter [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Il est obligatoire que toutes les patientes en âge de procréer traitées par Absorica LD fassent régulièrement des tests de grossesse mensuels et obtiennent des résultats négatifs avant de recevoir chaque prescription de 30 jours d'Absorica LD et un test supplémentaire un mois après l'arrêt du traitement.

Même les patientes qui n'utilisent normalement pas de contraception en raison d'antécédents d'infertilité ou déclarent ne pas avoir d'activité sexuelle doivent être avisées d'utiliser une contraception pendant la prise d'Absorica LD en suivant les directives ci-dessus. Même les patientes qui présentent une aménorrhée doivent suivre tous les conseils sur une contraception efficace, sauf si la patiente a subi une hystérectomie, une ovariectomie bilatérale ou s'il a été médicalement confirmé qu'elle est ménopausée.

Les informations concernant le programme Absorica LD C-A-R-E^{MC} (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#)) sont également fournies directement aux patients sous la forme d'un dépliant « Renseignements sur le médicament pour le patient » inclus dans

l'emballage de leur ordonnance d'Absorica LD. Cette notice demande aux patientes en âge de procréer, qui n'ont pas été conseillées à l'aide du programme Absorica LD C-A-R-EMC, de contacter leur médecin pour plus d'informations. **Tous les documents destinés aux patients et aux médecins peuvent être téléchargés à partir du site Web du programme www.AbsoricaLD.ca, ou en contactant le service à la clientèle de Sun Pharma Canada à l'adresse Med.InfoCanada@sunpharma.com, ou par téléphone au 1-833-388-0532.**

Les patientes doivent également être informées que des conseils confidentiels sur la contraception (fournis par un professionnel de la santé) sont disponibles auprès de Sun Pharma Canada.

Absorica LD et les autres produits contenant de l'isotrétinoïne ne sont PAS substituables.

Absorica LD et d'autres produits contenant de l'isotrétinoïne peuvent avoir des dosages similaires ; cependant, ces dosages ont une biodisponibilité et une posologie recommandée différentes et ne sont pas substituables.

Don de sang

Il est recommandé de ne pas faire de don de sang ou de produits sanguins à des fins de transfusion pendant le traitement par Absorica LD et pendant un mois après l'arrêt du traitement. Théoriquement, le sang de ces donneurs pourrait présenter un faible risque pour le fœtus s'il est transfusé à une mère enceinte au cours du premier trimestre de la grossesse.

Cardiovasculaire

Absorica LD est contre-indiqué chez les patients présentant des taux de lipides sanguins excessivement élevés.

Environ 25 % des patients recevant de l'isotrétinoïne ont présenté une élévation des triglycérides plasmatiques. Environ 15 % ont développé une diminution des lipoprotéines de haute densité et environ 7 % ont montré une augmentation du taux de cholestérol. Ces effets sur les triglycérides, les lipoprotéines de haute densité (HDL) et le cholestérol ont été réversibles lors de la réduction de la dose ou de l'arrêt du traitement par l'isotrétinoïne (voir 8.2 EFFETS INDÉSIRABLES et Résultats de laboratoire anormaux).

Les patients ayant une tendance accrue à développer une hypertriglycéridémie comprennent ceux atteints de diabète sucré, d'obésité, d'une consommation accrue d'alcool, d'un trouble du métabolisme des lipides et avec des antécédents familiaux. Chez ces patients à haut risque, des contrôles plus fréquents des valeurs sériques des lipides (voir Endocrinien et métabolisme et Hépatique/biliaire/pancréatique) et/ou de la glycémie peuvent être nécessaires pendant le traitement par Absorica LD.

Les conséquences cardiovasculaires de l'hypertriglycéridémie ne sont pas bien comprises, mais peuvent augmenter le statut de risque du patient. Par conséquent, tous les efforts doivent être faits pour contrôler une élévation significative des triglycérides (voir Surveillance et tests

de laboratoire). Certains patients ont pu inverser l'élévation des triglycérides en réduisant leur poids, en limitant les graisses alimentaires et l'alcool et en réduisant la dose tout en continuant l'isotrétinoïne. Un patient masculin obèse atteint de la maladie de Darier a développé des triglycérides élevés et des xanthes éruptifs ultérieurs.

Oreille / Nez / Gorge

Des troubles auditifs, à certaines fréquences, ont été rapportés chez certains patients traités par l'isotrétinoïne. Les patients qui souffrent d'acouphènes ou de troubles auditifs doivent arrêter le traitement Absorica LD et être orientés vers des soins spécialisés pour une évaluation plus approfondie. Dans certains cas, il a été rapporté que la déficience auditive persiste après l'arrêt du traitement. Le(s) mécanisme(s) et la causalité de cette réaction n'ont pas été établis.

Endocrine et Métabolisme

Les patients diabétiques ou ayant des antécédents familiaux de diabète peuvent rencontrer des problèmes de contrôle de leur glycémie pendant le traitement à base d'Absorica LD. Par conséquent, les diabétiques avérés ou présumés doivent faire l'objet de contrôles réguliers de la glycémie. Bien qu'aucune relation de cause à effet n'ait été établie, des glycémies à jeun élevées ont été signalées et de nouveaux cas de diabète ont été diagnostiqués au cours d'un traitement par isotrétinoïne (voir 8.2 EFFETS INDÉSIRABLES et Résultats de laboratoire anormaux).

Gastro-intestinal

L'isotrétinoïne a été associée à des maladies inflammatoires de l'intestin (notamment iléite régionale, colite et hémorragie) chez des patients sans antécédents de troubles intestinaux. Les patients souffrant de douleurs abdominales, de saignements rectaux ou de diarrhées sévères doivent arrêter Absorica LD immédiatement. Dans certains cas, des symptômes persistants ont été signalés après l'arrêt du traitement par l'isotrétinoïne.

Hépatique / Biliaire / Pancréatique

Absorica LD est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Les tests de la fonction hépatique doivent être surveillés avant le traitement et à intervalles réguliers pendant le traitement (un mois après le début du traitement et au moins tous les trois mois par la suite) à moins qu'une surveillance plus fréquente ne soit cliniquement indiquée. Plusieurs cas d'hépatite clinique ont été notés qui est considérés comme étant peut-être ou probablement liés au traitement par l'isotrétinoïne. De plus, des élévations légères à modérées des enzymes hépatiques ont été observées chez environ 15 % des personnes traitées au cours des essais cliniques, dont certaines se sont normalisées avec une réduction de la posologie ou une administration continue du médicament. Si la normalisation ne se produit pas facilement ou si une hépatite est suspectée pendant le traitement par Absorica LD, le médicament doit être arrêté et l'étiologie approfondie (voir Surveillance et tests de

laboratoire).

Une pancréatite aiguë, connue pour être potentiellement mortelle, a été rapportée avec l'utilisation d'isotrétinoïne chez des patients présentant des taux de triglycérides sériques élevés ou normaux. Ceci est parfois associé à une élévation des triglycérides sériques dépassant 800 mg/dL ou 9 mmol/L. Par conséquent, tous les efforts doivent être faits pour contrôler une élévation significative des triglycérides (voir [Cardiovasculaire](#)). Absorica LD doit être arrêté en cas d'hypertriglycémie incontrôlée ou de symptômes de pancréatite.

Immunitaire

Des réactions anaphylactiques et d'autres réactions allergiques ont été rapportées avec l'utilisation d'isotrétinoïne. Ces réactions étaient plus graves après une exposition antérieure aux rétinoïdes topiques. Des réactions cutanées allergiques et des cas graves de vascularite allergique, avec souvent un purpura (ecchymoses et plaques rouges) des extrémités et une atteinte extracutanée ont été rapportés. Les réactions allergiques sévères nécessitent l'arrêt du traitement et une surveillance attentive.

Surveillance et tests de laboratoire

Tests de grossesse

La patiente a eu deux tests de grossesse négatifs (test β -hCG urinaire ou sérique) avant de commencer la thérapie Absorica LD avec le premier test de grossesse effectué lors de l'évaluation initiale lorsque la patiente est qualifiée pour la thérapie Absorica LD par le médecin. La patiente a subi un deuxième test de grossesse sérique ou urinaire avec une sensibilité d'au moins 25 mUI/mL avec un résultat négatif, effectué dans un laboratoire agréé, dans les 11 jours précédant le début du traitement. La patiente a eu deux ou trois jours de règles normales suivantes avant le début du traitement par Absorica LD. Le test de grossesse doit être répété tous les mois pour la détection de la grossesse pendant le traitement à base d'Absorica LD et à un mois après l'arrêt du traitement. Les dates et les résultats des tests de grossesse doivent être documentés.

Signes de dépression

Avant de débuter la thérapie à base d'Absorica LD, les patients et les membres de la famille doivent être interrogés sur tout antécédent de trouble psychiatrique, et à chaque visite pendant la thérapie, les patients doivent être évalués pour des symptômes de dépression, de troubles de l'humeur, de psychose ou d'agressivité afin de déterminer si une évaluation plus approfondie est nécessaire (voir [Psychiatrie](#)).

Les patients doivent immédiatement arrêter Absorica LD et le patient (ou le soignant) doit contacter rapidement son médecin prescripteur si le patient développe une dépression, des troubles de l'humeur, une psychose ou une agressivité. L'arrêt d'Absorica LD peut être insuffisant ; une évaluation plus approfondie peut être nécessaire, comme une référence à un professionnel de la santé mentale.

Les tests suivants sont nécessaires avant de commencer Absorica LD, au premier mois, puis selon l'indication clinique :

- Des dosages sériques des lipides sanguins (à jeun) doivent être effectués avant l'administration d'Absorica LD, puis régulièrement (un mois après le début du traitement) jusqu'à ce que la réponse lipidique à Absorica LD soit établie (ce qui se produit généralement en quatre semaines), ainsi qu'à la fin du traitement. Après la consommation d'alcool, au moins 36 heures doivent s'écouler avant que le test ne soit effectué. L'incidence de l'hypertriglycéridémie est de 25 % chez les patients traités par les capsules d'isotrétinoïne (voir [Surveillance et tests de laboratoire](#)).
- Formule sanguine complète et formule différentielle : pour la détection précoce de la leucopénie, de la neutropénie, de la thrombocytopenie et de l'anémie.
- Tests de la fonction hépatique : des augmentations d'environ 15 % des niveaux de base d'ALT, d'AST et d'ALP ont été signalées. Les tests de la fonction hépatique doivent être surveillés avant le traitement et à intervalles réguliers pendant le traitement (un mois après le début du traitement et au moins tous les trois mois par la suite) à moins qu'une surveillance plus fréquente ne soit cliniquement indiquée.
- Tests de la fonction rénale
- Taux de glycémie : tous les patients et en particulier les patients atteints de diabète connu ou suspecté doivent avoir des déterminations périodiques de la glycémie.

Une liste de contrôle pour le dépistage psychiatrique est disponible pour aider les médecins à dépister la dépression/tendance suicidaire chez leurs patients avant le traitement et à surveiller l'apparition de symptômes psychiatriques pendant le traitement.

Appareil musculo-squelettique

Les effets de plusieurs traitements d'Absorica LD sur le système musculo-squelettique en développement sont inconnus. Il existe certaines preuves que des traitements à long terme, à forte dose ou multiples avec l'isotrétinoïne ont plus d'effet qu'un traitement unique sur le système musculo-squelettique (voir aussi [7.1.3 Pédiatrie](#)). Il est important qu'Absorica LD soit administré à la dose recommandée pendant une durée ne dépassant pas la durée recommandée.

Dans un essai clinique, chez 924 patients, des événements indésirables liés au système musculo-squelettique et au tissu conjonctif ont été signalés chez environ 37 % des patients et des symptômes musculo-squelettiques chez environ 24 % des patients. Des élévations des taux de créatine kinase sérique (≥ 350 U/L) ont été signalées chez environ 29 % des patients, et l'effet indésirable d'augmentation de la créatine kinase sanguine a été signalé chez 6 % des patients. Dans le même essai, 27/306 (9%) des adolescents ont présenté une baisse de la densité minérale osseuse (DMO), définie comme $\geq 4\%$ pour la colonne lombaire ou la hanche totale, ou $\geq 5\%$ pour le col du fémur, pendant la période de traitement de 20 semaines. Des analyses répétées effectuées dans les 2 à 3 mois suivant l'analyse post-traitement n'ont montré aucune récupération de la DMO. Les données à long terme à 4 à 11 mois ont montré

que 3 patients sur 7 avaient une DMO totale de la hanche et du col fémoral inférieure à la valeur initiale avant le traitement, et 2 autres n'ont pas montré l'augmentation de la DMO au-dessus de la valeur initiale attendue dans cette population d'adolescents.

Dans un essai clinique ouvert (N = 217) d'un traitement unique avec des capsules d'isotrétinoïne pour l'acné nodulaire réfractaire sévère chez des enfants de 12 à 17 ans, la DMO sur plusieurs parties du squelette n'a pas diminué de façon significative (changement de la colonne lombaire > -4 % et changement de la hanche totale > -5 %) ou a augmenté chez la majorité des sujets. Un patient a présenté une diminution de la DMO de la colonne lombaire > 4 % sur la base de données non ajustées. Seize sujets (8 %) ont présenté des diminutions de la DMO de la colonne lombaire > 4 % et tous les autres sujets (92 %) n'ont pas présenté de diminutions significatives ou ont présenté des augmentations (ajustées en fonction de l'indice de masse corporelle). Neuf sujets (5 %) ont présenté une diminution de la DMO totale de la hanche > 5 % sur la base de données non ajustées. Vingt et un (11 %) sujets ont présenté des diminutions de la DMO totale de la hanche > 5 %, et tous les autres sujets (89 %) n'ont pas présenté de diminutions significatives ou ont présenté des augmentations (ajustées en fonction de l'indice de masse corporelle). Des essais de suivi réalisés chez 8 des sujets présentant une diminution de la DMO pendant jusqu'à 11 mois par la suite ont démontré une augmentation de la DMO chez 5 sujets au niveau de la colonne lombaire, tandis que les 3 autres sujets avaient des mesures de la DMO de la colonne lombaire inférieures aux valeurs de base. La DMO totale de la hanche est restée inférieure à la valeur initiale (intervalle de - 1,6 % à - 7,6 %) chez 5 des 8 sujets (62,5 %).

Dans cet essai clinique, des élévations transitoires de la créatine phosphokinase (CPK) ont été observées chez 12 % des patients, y compris ceux subissant une activité physique intense en association avec des événements indésirables musculo-squelettiques signalés tels que des douleurs dorsales, des arthralgies, des blessures aux membres ou des entorses musculaires. Chez ces patients, environ la moitié des élévations de CPK sont revenues à la normale dans les 2 semaines et l'autre moitié sont revenues à la normale dans les 4 semaines. Aucun cas de rhabdomyolyse n'a été rapporté dans cet essai.

Dans une étude d'extension ouverte distincte portant sur 10 patients, âgés de 13 à 17 ans, qui ont commencé un deuxième traitement par les capsules d'isotrétinoïne 4 mois après le premier traitement, deux patients ont montré une diminution de la DMO moyenne de la colonne lombaire allant jusqu'à 3,3 %.

Des rapports spontanés d'ostéoporose, d'ostéopénie, de fractures osseuses et de retard de cicatrisation de fractures osseuses ont été observés chez des patients traités à l'isotrétinoïne. Bien que la causalité avec l'isotrétinoïne n'ait pas été établie, un effet ne peut être exclu. Les effets à plus long terme n'ont pas été étudiés.

Les médecins doivent faire preuve de prudence lors de la prescription d'Absorica LD aux patients ayant une prédisposition génétique à l'ostéoporose liée à l'âge, des antécédents

d'ostéoporose infantile, d'ostéomalacie ou d'autres troubles du métabolisme osseux. Cela inclut les patients souffrant d'anorexie mentale et ceux qui suivent un traitement médicamenteux chronique provoquant une ostéoporose/ostéomalacie et/ou affectant le métabolisme de la vitamine D, comme les corticostéroïdes systémiques et tout anticonvulsif. Les patients peuvent être exposés à un risque accru lorsqu'ils pratiquent des sports à impact répétitif, pour lesquels on connaît les risques de spondylolisthésis avec ou sans fractures de la hanche et de blessures de la plaque de croissance de la hanche au début et à la fin de l'adolescence. Des cas spontanés de fractures et/ou de retard de cicatrisation ont été rapportés chez des patients sous traitement par isotrétinoïne ou après l'arrêt du traitement par isotrétinoïne pendant qu'ils participent à ces activités. Bien que la causalité avec l'isotrétinoïne n'ait pas été établie, un effet ne peut être exclu.

Des myalgies et des arthralgies (légères à modérées) peuvent survenir et peuvent être associées à une tolérance réduite à un exercice vigoureux. Des cas d'augmentation des taux sériques de CPK ont été rapportés chez des patients recevant de l'isotrétinoïne, en particulier ceux qui entreprennent une activité physique intense. L'arrêt d'Absorica LD peut être requis.

Des rapports sérieux de rhabdomyolyse ont été signalés après la commercialisation de l'isotrétinoïne, en particulier chez les personnes qui pratiquent une activité physique intense. Les patients doivent s'abstenir de toute activité physique intense pendant le traitement à base d'Absorica LD (voir [8.5 Effets indésirables après commercialisation, Tissu musculo-squelettique et conjonctif](#)).

Hyperostose

En raison de la survenue possible de modifications osseuses, une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque doit être effectuée chez chaque patient et l'administration d'Absorica LD doit être limitée aux cas graves d'acné. Des modifications osseuses comprenant une fermeture épiphysaire prématurée, une hyperostose et une calcification des tendons et des ligaments sont survenues après plusieurs années d'administration à fortes doses pour le traitement des troubles de la kératinisation. Les dosages, la durée du traitement et la dose cumulée totale chez ces patients dépassaient généralement de loin ceux recommandés pour le traitement de l'acné.

Dans les essais cliniques des troubles de la kératinisation, avec une dose moyenne de 2,24 mg/kg/jour de capsules d'isotrétinoïne, une prévalence élevée d'hyperostose squelettique a été notée. Deux enfants ont montré des radiographies suggérant une fermeture prématurée de l'épiphyse. De plus, une hyperostose squelettique a été notée chez six des huit patients dans une étude prospective des troubles de la kératinisation.

Une hyperostose squelettique minimale et une calcification des tendons ont également été observées par rayons X dans des études prospectives sur des patients atteints d'acné kystique traités avec un seul traitement aux doses recommandées. Des cas spontanés de fermeture épiphysaire prématurée ont été signalés chez des patients acnéiques recevant les doses

recommandées d'isotrétinoïne. L'effet de cures multiples d'isotrétinoïne sur la fermeture épiphysaire est inconnu.

Dans une étude clinique portant sur 217 patients pédiatriques (12 à 17 ans) atteints d'acné nodulaire réfractaire sévère, aucune hyperostose n'a été observée après 16 à 20 semaines de traitement avec environ 1 mg/kg/jour de capsules d'isotrétinoïne administrées en deux doses fractionnées. L'hyperostose peut nécessiter un délai plus long pour apparaître. L'évolution et la signification cliniques restent inconnues.

Dans un essai clinique de 20 semaines incluant 289 adolescents sous les capsules d'isotrétinoïne qui ont subi des radiographies de la main pour évaluer l'âge osseux, un total de 9 (3 %) patients ont présenté des changements de l'âge osseux qui étaient cliniquement significatifs et pour lesquels un effet lié au médicament ne peut être exclu.

Neurologie

Voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».

Ophtalmologie

Des opacités cornéennes sont survenues chez des patients recevant de l'isotrétinoïne pour l'acné et plus fréquemment lorsque des doses plus élevées de médicament étaient utilisées chez des patients présentant des troubles de la kératinisation. Les yeux secs, les opacités cornéennes, la diminution de la vision nocturne, la kératite, la blépharite et la conjonctivite disparaissent généralement après l'arrêt du traitement. En raison de la possibilité d'une kératite, les patients ayant les yeux secs doivent être surveillés. Tous les patients traités par Absorica LD ayant des difficultés visuelles doivent arrêter le médicament et subir un examen ophtalmologique. Dans une étude sur l'isotrétinoïne, environ 3 % des patients ont présenté une baisse de l'acuité visuelle qui ne s'est pas complètement rétablie à la fin de l'étude. Les yeux secs peuvent être soulagés par l'application d'une pommade oculaire lubrifiante ou par l'application d'un traitement de remplacement des larmes. Une intolérance aux lentilles cornéennes peut survenir, ce qui peut obliger le patient à porter des lunettes pendant le traitement.

Un certain nombre de cas de diminution de la vision nocturne sont survenus pendant le traitement par l'isotrétinoïne et, dans de rares cas, ont persisté après le traitement. Comme l'apparition chez certains patients a été soudaine, il convient d'informer les patients de ce problème potentiel et de les inviter à être prudents lorsqu'ils conduisent ou utilisent un véhicule la nuit. Les patients traités à l'Absorica LD présentant une déficience visuelle doivent interrompre le traitement et subir un examen ophtalmologique. Les problèmes visuels doivent être surveillés attentivement.

Psychiatrie

Voir Signes de dépression ci-dessus et 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».

Une liste de contrôle de dépistage psychiatrique est disponible pour aider les médecins à dépister les patients pour la dépression/tendance suicidaire avant le traitement et à surveiller le développement de symptômes psychiatriques pendant le traitement.

Système rénal

Absorica LD est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Santé reproductive : potentiel féminin et masculin

Les hommes et les femmes doivent recevoir une copie des renseignements sur le médicament pour le patient.

Contraception

Femmes :

Une contraception efficace doit être utilisée pendant au moins un mois avant de commencer le traitement à l'Absorica LD, pendant le traitement et pendant au moins un mois après l'arrêt du traitement à l'Absorica LD. Toute méthode de contraception peut échouer. Des cas de grossesse ont été signalés chez des patientes ayant utilisé des contraceptifs oraux combinés, ainsi que des systèmes contraceptifs vaginaux, des inserts vaginaux, des systèmes transdermiques et des injections ; ces grossesses sont survenues pendant la prise d'isotrétinoïne. Ces déclarations sont plus fréquentes chez les patientes qui n'utilisent qu'une seule méthode de contraception. **Par conséquent, il est extrêmement important que les femmes en âge de procréer utilisent simultanément deux formes efficaces de contraception.** Au moins 1 de ces formes de contraception doit être une forme primaire, sauf si la patiente a subi une hystérectomie, une ovariectomie bilatérale ou s'il a été médicalement confirmé qu'elle est ménopausée. Les formes efficaces de contraception comprennent : les formes primaires qui sont la ligature des trompes, la vasectomie du partenaire, les dispositifs intra-utérins, les pilules contraceptives et les produits contraceptifs hormonaux topiques/injectables/implantables/insérables et les formes secondaires ou barrières de contraception qui comprennent les diaphragmes, les préservatifs en latex, et capes cervicales ; chacun doit être utilisé avec un spermicide.

Les grossesses survenant pendant le traitement par isotrétinoïne et jusqu'à un mois après son arrêt comportent le risque de malformation fœtale et le risque accru d'avortement spontané (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et Toxicologie reproductive et développementale). Le traitement à base d'Absorica LD doit être arrêté et la patiente doit être pleinement informée des risques graves pour le fœtus en cas de grossesse pendant le traitement. Si une grossesse survient pendant cette période, le médecin et la patiente doivent discuter du bien fondé de poursuivre la grossesse.

Si la patiente a une relation sexuelle non protégée avec un partenaire pouvant entraîner une grossesse à tout moment 1 mois avant, pendant ou 1 mois après le traitement, la patiente doit :

1. Arrêtez de prendre Absorica LD immédiatement, si elle est sous traitement
2. Faire un test de grossesse au moins 19 jours après le dernier contact sexuel non protégé avec un partenaire qui pourrait entraîner une grossesse
3. Recommencer à utiliser 2 formes de contraception simultanément pendant 1 mois avant de reprendre le traitement à l'Absorica LD
4. Faites un deuxième test de grossesse après avoir utilisé 2 formes de contraception pendant 1 mois.

Hommes :

On ne sait pas dans quelle mesure l'isotrétinoïne peut se retrouver dans le sperme. Par conséquent, il est recommandé aux patients masculins traités par Absorica LD d'utiliser un préservatif ou d'éviter toute activité sexuelle reproductive pour éviter une éventuelle transmission à une partenaire féminine.

- **Fertilité**

Dans un essai portant sur des patientes atteintes d'acné (n = 79) recevant de l'isotrétinoïne, le volume ovarien total moyen, le nombre total de follicules antraux et l'hormone anti-mullérienne moyenne ont diminué à la fin du traitement (sixième mois). Cependant, les valeurs sont revenues à la normale au 18ème mois (12 mois après la fin du traitement). Il n'y a pas eu de changements statistiquement significatifs en termes d'hormone folliculo-stimulante (FSH) et d'hormone lutéinisante (LH), à la fois à la fin du traitement et 12 mois après la fin du traitement. Bien que les résultats suggèrent que les effets détérioratifs possibles de l'isotrétinoïne sur la réserve ovarienne pourraient être réversibles, l'étude présente d'importantes limites méthodologiques, notamment la petite taille de l'échantillon, l'absence de groupe témoin et le manque de généralisation.

Dans des essais portant sur 66 hommes, dont 30 étaient des patients atteints d'acné nodulaire sous traitement par isotrétinoïne par voie orale, aucun changement significatif n'a été noté dans le nombre ou la mobilité des spermatozoïdes dans l'éjaculat. Dans une étude portant sur 50 hommes (âgés de 17 à 32 ans) recevant un traitement à l'isotrétinoïne pour l'acné nodulaire, aucun effet significatif n'a été observé sur le volume de l'éjaculat, le nombre de spermatozoïdes, la mobilité totale des spermatozoïdes, la morphologie ou le fructose plasmatique séminal.

- **Risque tératogène**

Toxicité embryo-fœtale

Absorica LD est contre-indiqué pendant la grossesse (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). Sur la base de données humaines, il existe un risque extrêmement élevé qu'Absorica LD puisse nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une patiente enceinte (voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES », Conditions d'utilisation, et 7.1.1 Femmes

enceintes).

Patients masculins

La dose seuil d'exposition à l'isotrétinoïne causant des malformations congénitales n'est pas connue. Étant donné que la quantité d'isotrétinoïne dans le sperme n'est pas connue, il est recommandé aux patients masculins traités par Absorica LD d'utiliser un condom ou d'éviter toute activité sexuelle reproductive, afin d'éviter une éventuelle transmission à une partenaire féminine.

Il faut rappeler aux patients masculins qu'ils ne doivent pas partager leurs médicaments avec qui que ce soit, en particulier avec les femmes.

Risque d'effets secondaires sexuels

Il est possible que des effets secondaires sexuels se poursuivent après qu'un patient ait cessé de prendre de l'isotrétinoïne. Ces effets secondaires comprennent une dysfonction érectile, une sécheresse vulvo-vaginale et une diminution de la libido. D'autres effets secondaires sexuels possibles de l'isotrétinoïne sont des difficultés à atteindre l'orgasme et une hypoesthésie génitale.

La peau

Une exacerbation aiguë de l'acné est parfois observée au cours de la période initiale, mais elle disparaît avec la poursuite du traitement, généralement de 7 à 10 jours, et ne nécessite généralement pas d'ajustement de la dose.

L'exposition à la lumière intense du soleil ou aux rayons UV doit être évitée. Si nécessaire, un produit de protection solaire avec un facteur de protection élevé d'au moins SPF 15 doit être utilisé.

Il est recommandé d'éviter la dermabrasion chimique agressive et le traitement cutané au laser chez les patients sous Absorica LD et pendant une durée de 5 à 6 mois après la fin du traitement en raison du risque de cicatrices hypertrophiques dans les zones atypiques, et plus rarement d'hyper- ou d'hypo-pigmentation dans les zones traitées.

Il est recommandé d'éviter l'épilation à la cire chez les patients sous traitement à l'Absorica LD et pendant une période de 5 à 6 mois après le traitement en raison du risque de décollement épidermique, de cicatrisation ou de dermatite.

L'administration simultanée d'Absorica LD avec des agents anti-acnéiques kératolytiques ou exfoliants doit être évitée, car l'irritation locale peut augmenter.

Il faut conseiller aux patients d'utiliser une pommade ou une crème hydratante pour la peau et un baume à lèvres dès le début du traitement, car l'isotrétinoïne est susceptible de provoquer une sécheresse de la peau et des lèvres.

Des cas de réactions cutanées sévères ont été signalés après commercialisation (voir Réactions cutanées graves).

Réactions cutanées graves

De très rares cas de réactions cutanées sévères (p. ex., érythème polymorphe (EM), syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et nécrolyse épidermique toxique (NET)) ont été rapportés après commercialisation associés à l'utilisation d'isotrétinoïne. Ces événements peuvent être graves et entraîner une hospitalisation, des événements menaçant le pronostic vital, une défiguration, une invalidité et/ou la mort. Les patients traités avec Absorica LD doivent faire l'objet d'une surveillance étroite en cas de réactions cutanées graves et le traitement doit être interrompu si le patient présente l'une des réactions suivantes : éruption cutanée, en particulier si elle est associée à de la fièvre et/ou des malaises, conjonctivite (yeux rouges ou enflammés); cloques sur les jambes, les bras ou le visage et/ou plaies dans la bouche, la gorge, le nez ou les yeux; desquamation de la peau ou autres réactions cutanées graves.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il existe un risque extrêmement élevé (25 % ou plus) que des anomalies fœtales majeures surviennent si une grossesse survient pendant le traitement par l'isotrétinoïne ou jusqu'à un mois après son arrêt. Potentiellement, tout fœtus exposé peut être affecté. Ces anomalies, associées à l'administration d'isotrétinoïne pendant la grossesse, ont été signalées et comprennent : SNC (hydrocéphalie, hydranencéphalie, microcéphalie, anomalies de la fosse postérieure, dysfonctionnement des nerfs crâniens, malformation cérébelleuse) ; craniofaciale (anotie, microtie, oreilles décollées, conduits auditifs externes petits ou absents, microphthalmie, dysmorphie faciale, fente palatine) ; cardiaque (malformations septales, anomalies de la voûte aortique, tétralogie de Fallot) ; anomalies du thymus et déficience en hormone parathyroïdienne. Des cas de scores de QI inférieurs à 85 avec ou sans autres anomalies ont été rapportés.

Tests de grossesse

Les patientes en âge de procréer ne doivent pas recevoir Absorica LD jusqu'à ce qu'une grossesse soit exclue. La patiente doit avoir deux tests de grossesse négatifs avant de commencer le traitement par Absorica LD, le premier test de grossesse étant effectué lors de l'évaluation initiale, lorsque la patiente est qualifiée pour le traitement par Absorica LD par le médecin. Un deuxième test de grossesse doit être effectué dans les 11 jours précédant le début du traitement par Absorica LD. Le traitement par Absorica LD doit commencer le deuxième ou le troisième jour de la prochaine période menstruelle normale suivant ce test de grossesse négatif.

Il est obligatoire que toutes les patientes en âge de procréer traitées par Absorica LD se soumettent à des tests de grossesse mensuels réguliers pendant le traitement et un mois

après l'arrêt du traitement. Les dates et les résultats des tests de grossesse doivent être documentés. La fiche de surveillance sanguine peut servir à documenter ces résultats ainsi qu'à servir de rappel de tous les tests à effectuer et de leur fréquence. **Ce document destiné aux médecins peut être téléchargé sur le site Web du programme Absorica LD C-A-R-EMC www.AbsoricaLD.ca, en contactant le service à la clientèle de Sun Pharma Canada à l'adresse Med.InfoCanada@sunpharma.com, ou par téléphone au 1-833-388-0532.**

Ces tests de grossesse vont :

- Servir principalement à rappeler à la patiente la nécessité d'éviter une grossesse.
- En cas de grossesse accidentelle, donner immédiatement au médecin et à la patiente l'occasion de discuter du risque grave pour le fœtus de cette exposition à l'Absorica LD et du bien fondé de poursuivre la grossesse compte tenu de l'effet tératogène potentiel d'Absorica LD (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et Toxicologie reproductive et développementale).

Les hommes et les femmes doivent recevoir une copie des renseignements sur le médicament pour le patient.

7.1.2 Allaitement maternel

On ne sait pas si Absorica LD est excrété dans le lait maternel. Des précautions doivent être prises car de nombreux médicaments peuvent être excrétés dans le lait maternel. L'isotrétinoïne étant hautement lipophile, le passage du médicament dans le lait maternel est très probable. En raison du risque d'effets indésirables, les femmes ne doivent pas allaiter si elles reçoivent de l'Absorica LD (voir 2 CONTRE-INDICATIONS), et pendant au moins un mois après la dernière dose d'Absorica LD.

7.1.3 Pédiatrie

Pédiatrie (< 12 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'Absorica LD chez les patients pédiatriques de moins de 12 ans n'ont pas été établies. L'utilisation d'Absorica LD n'est pas recommandée chez ces patients.

Pédiatrie (12 à 17 ans) : Dans les études sur l'isotrétinoïne, les effets indésirables rapportés chez les patients pédiatriques âgés de 12 à 17 ans étaient similaires à ceux décrits chez les adultes, à l'exception de l'incidence accrue de douleurs dorsales et d'arthralgies (toutes deux parfois sévères) et de myalgies chez les patients pédiatriques (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Les patients pédiatriques et leurs soignants doivent être informés qu'environ 29 % (104/358) des patients pédiatriques traités par l'isotrétinoïne ont développé des douleurs dorsales. Les dorsalgies étaient sévères dans 13,5 % (14/104) des cas et survenaient plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes. Des arthralgies ont été ressenties chez 22 % (79/358) des patients pédiatriques. Les arthralgies étaient sévères chez 7,6 % (6/79) des patients. Une

évaluation appropriée du système musculo-squelettique doit être effectuée chez les patients qui présentent ces symptômes pendant ou après un cycle d'Absorica LD. Il convient d'envisager l'arrêt d'Absorica LD si une anomalie significative est constatée.

Effets sur la densité minérale osseuse chez les sujets pédiatriques

L'effet sur la DMO d'un traitement de 20 semaines avec une formulation non micronisée d'isotrétinoïne et un autre produit d'isotrétinoïne en capsule a été évalué dans un essai clinique randomisé en double aveugle impliquant 396 adolescents souffrant d'acné nodulaire réfractaire sévère (âge moyen de 15,4 ans, fourchette de 12 à 17 ans, 80 % de garçons). Étant donné qu'il n'y avait pas de différences statistiquement significatives entre les deux groupes de capsules d'isotrétinoïne après 20 semaines de traitement, les résultats sont présentés pour les groupes de traitement regroupés. Les variations moyennes de la DMO par rapport au départ pour l'ensemble de la population de l'essai étaient de 1,8 % pour la colonne lombaire, de - 0,1 % pour la hanche totale et - 0,3 % pour le col fémoral. Les scores Z moyens de la DMO ont diminué par rapport au départ à chacun de ces sites (-0,053, -0,109 et -0,104 respectivement). Sur 306 adolescents, 27 (9 %) présentaient des baisses de DMO cliniquement significatives définies comme ≥ 4 % du rachis lombaire ou de la hanche totale, ou ≥ 5 % du col fémoral, dont 2 sujets pour le rachis lombaire, 17 pour la hanche totale et 20 pour le col fémoral. Des analyses répétées effectuées dans les 2 à 3 mois suivant l'analyse post-traitement n'ont montré aucune récupération de la DMO. Les données à long -terme à 4 à 11 mois ont montré que 3 patients sur 7 avaient une DMO totale de la hanche et du col fémoral inférieure à la valeur initiale avant le traitement, et 2 autres n'ont pas montré l'augmentation de la DMO au-dessus de la valeur initiale attendue dans cette population d'adolescents. L'importance de ces changements en ce qui concerne la santé osseuse à long terme et le risque futur de fracture est inconnue (voir Appareil musculo-squelettique).

Fermeture épiphysaire

Dans un essai clinique de 20 semaines incluant 289 adolescents ayant subi des radiographies des mains pour évaluer l'âge osseux, 9 sujets au total ont présenté des modifications de l'âge osseux qui étaient cliniquement significatives et pour lesquelles un effet lié à l'isotrétinoïne ne peut être exclu (voir Appareil musculo-squelettique).

7.1.4 Gériatrie

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les études cliniques sur l'isotrétinoïne n'ont pas inclus un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils réagissent différemment des sujets plus jeunes.

Bien que l'expérience clinique rapportée n'ait pas identifié de différences dans les réponses entre les personnes âgées et les jeunes adultes, les effets du vieillissement peuvent augmenter certains risques associés à la thérapie par Absorica LD.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Présentation des effets indésirables

Les effets indésirables énumérés ci-dessous reflètent l'expérience des études cliniques sur l'isotrétinoïne et l'expérience post-commercialisation. La relation entre certains de ces événements et le traitement par isotrétinoïne est inconnue.

De nombreux effets secondaires et indésirables observés ou attendus chez les patients recevant de l'isotrétinoïne sont similaires à ceux décrits chez les patients prenant de fortes doses de vitamine A.

Les effets indésirables étaient généralement réversibles à l'arrêt du traitement ; cependant, certains ont persisté après l'arrêt du traitement.

8.2 Effets indésirables des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions bien précises. Les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques ; par conséquent, peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux des essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables des essais cliniques peuvent être utiles pour identifier et estimer les taux d'effets indésirables des médicaments dans le monde réel.

L'efficacité et l'innocuité d'Absorica LD étaient basées sur une étude de phase III en double aveugle, randomisée, à groupes parallèles, d'une formulation non micronisée d'isotrétinoïne comparée à un produit de référence à base d'isotrétinoïne dosé dans des conditions d'alimentation, chez 925 patients atteints d'acné nodulaire réfractaire sévère.

Tableau 4 présente des événements indésirables fréquents (≥ 1 %) rapportés dans l'étude. Presque tous les patients ont présenté au moins un événement indésirable (EI) dans les deux groupes à des taux similaires (92 % avec l'isotrétinoïne et 90 % avec le produit de référence (une formulation commercialisée d'isotrétinoïne)). La plupart de ces EI étaient liés au traitement (87 % avec l'isotrétinoïne et 84 % avec le produit de référence).

Des événements indésirables liés au système musculo-squelettique et aux tissus conjonctifs ont été signalés chez environ 37 % des patients, et des symptômes musculo-squelettiques chez environ 24 % des patients des deux groupes de traitement. Des élévations des taux de créatine kinase sérique ont été signalées sous la forme de valeurs de laboratoire d'alerte élevée (≥ 350 U/L) chez environ 29 % des patients, et l'incidence de l'événement indésirable « augmentation de la créatine kinase sanguine » chez environ 6 % des patients dans les deux groupes de traitement.

Une évaluation systématique de l'acuité visuelle (diagramme de Snellen) a été réalisée chez la plupart des patients et a révélé que 20 % des patients du groupe isotrétinoïne et 15 % des patients du groupe de référence ont présenté une détérioration de l'acuité visuelle réversible pour la plupart. Cependant, 3,7 % (17/464) des patients du groupe isotrétinoïne et 3 % (14/460) des patients du groupe de référence n'ont pas complètement récupéré les valeurs d'acuité visuelle initiales.

Aucun décès n'a été signalé au cours de l'étude et le taux d'événements indésirables graves était relativement faible dans les deux groupes (1,1 % dans le groupe de référence et 1,5 % dans le groupe isotrétinoïne). Trois événements indésirables graves ont été considérés comme pouvant être liés à l'isotrétinoïne et ont complètement disparu : douleurs abdominales sévères, douleurs abdominales hautes sévères et migraine modérée.

Des événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été rapportés chez 4,1 % des patients avec l'isotrétinoïne et 3,3 % des patients avec le produit de référence. Ces événements ont été classés comme des événements psychiatriques et gastro-intestinaux dans le groupe isotrétinoïne, et comme des événements psychiatriques, musculo-squelettiques/tissu conjonctif et système nerveux dans le groupe produit de référence.

Tableau 4 : Événements indésirables rapportés chez ≥ 1 % des patients du groupe isotrétinoïne* versus le groupe de produits de référence dans l'étude de phase III en double aveugle

Événement indésirable	Isotrétinoïne* (N = 464)	Produit de référence (N = 460)	Événement indésirable	Isotrétinoïne* (N = 464)	Produit de référence (N = 460)
Patients présentant des	428 (92,2)	413 (89,8)	Coup de soleil	10 (2,2)	8 (1,7)
Lèvres sèches	209 (45,0)	210 (45,7)	Excoriation	10 (2,2)	4 (0,9)
Peau sèche	205 (44,2)	206 (44,8)	Prurit oculaire	9 (1,9)	17 (3,7)
Mal au dos	96 (20,7)	89 (19,3)	Congestion nasale	9 (1,9)	5 (1,1)
Œil sec	87 (18,8)	78 (17,0)	Rayon X membre anormal	9 (1,9)	8 (1,7)
Arthralgie	64 (13,8)	60 (13,0)	Augmentation de l'aspartate aminotransférase	8 (1,7)	10 (2,2)
Épistaxis	54 (11,6)	42 (9,1)	Myalgie	8 (1,7)	7 (1,5)
Mal de crâne	37 (8,0)	36 (7,8)	Douleur abdominale	8 (1,7)	3 (0,7)
Rhinopharyngite	36 (7,8)	48 (10,4)	La toux	7 (1,5)	12 (2,6)
Lèvres gercées	34 (7,3)	32 (7,0)	Entorse articulaire	7 (1,5)	10 (2,2)
Dermatite	28 (6,0)	23 (5,0)	Raideur musculo-squelettique	7 (1,5)	6 (1,3)
Augmentation de la créatine kinase	26 (5,6)	27 (5,9)	Gastro-entérite virale	7 (1,5)	5 (1,1)
Chéilite	26 (5,6)	19 (4,1)	Vomissement	7 (1,5)	4 (0,9)

Événement indésirable	Isotrétinoïne* (N = 464)	Produit de référence (N = 460)	Événement indésirable	Isotrétinoïne* (N = 464)	Produit de référence (N = 460)
Inconfort musculo-squelettique	25 (5,4)	16 (3,5)	Grippe	6 (1,3)	11 (2,4)
Infection des voies respiratoires supérieures	25 (5,4)	14 (3,0)	Pharyngite	6 (1,3)	11 (2,4)
Acuité visuelle réduite	23 (5,0)	25 (5,4)	Pharyngite streptococci	6 (1,3)	4 (0,9)
Sécheresse nasale	21 (4,5)	23 (5,0)	Cécité nocturne	6 (1,3)	3 (0,7)
Fatigue	20 (4,3)	11 (2,4)	Érythème	6 (1,3)	2 (0,4)
Douleur musculo-squelettique	19 (4,1)	23 (5,0)	Migraine	6 (1,3)	0
Eczéma	17 (3,7)	20 (4,3)	Orgelet	5 (1,1)	10 (2,2)
Augmentation des triglycérides	17 (3,7)	14 (3,0)	Constipation	5 (1,1)	8 (1,7)
Éruption cutanée	17 (3,7)	14 (3,0)	Anxiété	5 (1,1)	7 (1,5)
La densité osseuse a	17 (3,7)	7 (1,5)	Diminution de l'appétit	5 (1,1)	7 (1,5)
La douleur du cou	14 (3,0)	22 (4,8)	Diarrhée	5 (1,1)	7 (1,5)
Douleur dans les	14 (3,0)	15 (3,3)	Fluctuation de poids	5 (1,1)	6 (1,3)
Vision floue	14 (3,0)	15 (3,3)	Irritation de l'œil	5 (1,1)	5 (1,1)
Nausée	14 (3,0)	10 (2,2)	Asthénopie	5 (1,1)	4 (0,9)
Insomnie	14 (3,0)	9 (2,0)	Ongle incarné	5 (1,1)	4 (0,9)
Fatigue musculaire	14 (3,0)	8 (1,7)	Pyrexie	5 (1,1)	4 (0,9)
Douleur oropharyngienne	12 (2,6)	8 (1,7)	Bronchite	5 (1,1)	3 (0,7)
Augmentation de l'asparate aminotransférase	10 (2,2)	11 (2,4)	Conjonctivite	5 (1,1)	2 (0,4)
Sinusite	10 (2,2)	11 (2,4)	Infection de l'oreille	5 (1,1)	1 (0,2)
Dermatite Contactez	10 (2,2)	9 (2,0)			

*une formulation non micronisée d'isotrétinoïne

Certains événements indésirables ont eu tendance à être rapportés avec une différence de fréquence selon le sexe dans les deux groupes de traitement. Par exemple, l'augmentation des triglycérides, l'arthralgie, la douleur et la vision floue ont tendance à être plus souvent signalées chez les femmes, tandis que les lèvres gercées, la chéilite, l'épistaxis, l'augmentation de la créatine kinase et la diminution de la densité osseuse ont tendance à être davantage signalées chez les hommes.

Une acuité visuelle réduite, une vision floue, une augmentation des triglycérides, des maux de tête et de la fatigue ont tendance à être plus souvent signalés chez les adultes que chez les adolescents (12 à 17 ans).

Une diminution de la densité osseuse a été signalée chez les adolescents des deux groupes de traitement (4 % à 8 %), mais pas chez les adultes.

8.2.1 Effets indésirables des essais cliniques – Pédiatrie

Voir [8.2 Effets indésirables des essais cliniques](#).

8.3. Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques

Les effets indésirables moins fréquents (< 1 %) chez les sujets recevant la formulation non micronisée d'isotrétinoïne sont énumérés ci-dessous.

Corps dans son ensemble : Herpès simplex, irritabilité, œdème périphérique, soif, douleur thoracique, kyste, troubles de la cicatrisation, syndrome grippal, lymphadénopathie, xérose, inconfort, œdème, œdème gravitationnel, trouble et gonflement des muqueuses.

Effets cardiovasculaires : Palpitations, tachycardie et coronaropathie.

Système endocrinien et métabolisme : Augmentation de l'appétit et troubles de la thyroïde.

Système gastro-intestinal : Saignement et inflammation des gencives, bouche sèche, gêne abdominale, dyspepsie, hémorroïdes, hémorragie rectale, douleur abdominale basse, gonflement des lèvres, ulcération de la bouche, douleur buccale, dent incluse, distension abdominale, sensibilité abdominale, fissure anale, selles fréquentes, reflux gastro-œsophagien, récession gingivale, hématochézie, hypoesthésie buccale, hémorragie des lèvres, ulcération des lèvres, douleur œsophagienne, défécation douloureuse, fissure rectale, trouble dentaire et mal de dents.

Troubles auditifs : Acouphènes, douleurs auriculaires, hypoacousie, gêne auriculaire, inflammation de l'oreille externe, impaction du cérumen, hyperacousie et vertiges.

Effets cutané-muqueux et dermatologiques : Ecchymoses, prurit, alopecie, eczéma nummulaire, cicatrice, eczéma astéatotique, acné, éruption populaire, exfoliation de la peau, acné kystique, ampoule, texture anormale des cheveux, intertrigo, douleur de la peau, réaction de photosensibilité, granulome pyogénique, décoloration de la peau, acrodermatite, alopecie effluvium, alopecie androgénique, dermatite atopique, dermatite exfoliative, éruption exfoliative, livedo reticularis, onycholyse, pityriasis rosea, psoriasis, éruption folliculaire, paronychie, séborrhée, dépigmentation cutanée, fissures cutanées, irritation cutanée, infections cutanées, lésion cutanée, ulcère cutané, gonflement du visage et télangiectasie.

Effets sur l'appareil musculo-squelettique : Tendinite, spasmes musculaires, arthropathie, raideur articulaire, gonflement articulaire, douleur articulaire, raideur musculaire, douleur

thoracique musculo-squelettique, arthrite, douleur osseuse, fibromyalgie, douleur à l'aine, rétrécissement de l'espace disque intervertébral, crépitation articulaire, inconfort des membres, atrophie musculaire, myosite, arthrose, kyste synovial et douleurs tendineuses.

Effets neurologiques : Étourdissements, somnolence, malaise, troubles de la mémoire, nervosité, paresthésie, présyncope, céphalée sinusale, syncope, faiblesse.

Effet ophtalmologique : Hyperémie oculaire, larmoiement accru, photophobie, xérophtalmie, blépharite, douleur oculaire, déficience visuelle, blépharospasme, hémorragie conjonctivale, hyperémie conjonctivale, conjonctivite allergique, diplopie, eczéma des paupières, hémorragie oculaire, gonflement des yeux, œdème des paupières, sensation de corps étranger dans les yeux, kératite, myopie, œdème orbitaire, photopsie, pinguécule et kératite ponctuée.

Troubles psychiatriques : Dépression, trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité, sautes d'humeur, troubles du sommeil, crise de panique, agitation, stress, trouble d'adaptation, labilité affective, colère, bradyphrénie, délire, humeur dépressive, désorientation, trouble dysthymique, détresse émotionnelle, hallucination auditive, diminution de la libido, insomnie moyenne, pensées obsessionnelles, paranoïa et toxicomanie.

Effets respiratoires : Rhinorrhée, congestion des sinus, asthme, congestion des voies respiratoires, sécheresse de la gorge, trouble de la muqueuse nasale, râles, rhinite saisonnière, syndrome d'apnée du sommeil, irritation de la gorge, voix rauque et respiration sifflante.

Effets sur le système reproducteur : Métrorragies, menstruations irrégulières, saignements vulvo-vaginaux, gêne vulvo-vaginale, aménorrhée, kyste mammaire, dysménorrhée, épидидymite, dysfonction érectile, ménorragie, kyste ovarien, kyste ovarien rompu, prurit génital, kyste testiculaire, pertes vaginales et kyste vulvaire.

Système urinaire : Protéinurie, hématurie, dysurie, néphrolithiase et polyurie

Résultats de laboratoire anormaux :

Augmentation du potassium sanguin, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, augmentation de la bilirubine sanguine, augmentation de l'urée sanguine, élévation du nombre de plaquettes, augmentation du nombre d'éosinophiles, test de tuberculose faussement positif, gamma-glutamyl-transférase anormale, augmentation du cholestérol sanguin, présence de glucose dans l'urine, diminution de l'hématocrite, urine protéinée, thrombocytopénie, diminution du nombre de globules blancs.

8.3.1 Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques – Pédiatrie

Voir 8.3 Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Résultats des essais cliniques

Voir [8.2 Effets indésirables des essais cliniques](#).

Résultats après la commercialisation

Voir [8.5 Effets indésirables après commercialisation](#).

8.5 Effets indésirables après commercialisation

Les effets indésirables suivants associés à l'utilisation de capsules d'isotrétinoïne ont été identifiés dans des études cliniques ou des rapports post-commercialisation. Étant donné que certaines de ces réactions ont été signalées volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir une relation causale avec l'exposition au médicament.

Corps dans son ensemble

Réactions allergiques, hypersensibilité systémique, perte de poids

Santé cardiovasculaire

Maladie thrombotique vasculaire, accident vasculaire cérébral

Système endocrinien/métabolisme et nutrition

Altérations de la glycémie, apparition de nouveaux cas de diabète

Gastro-intestinal

Maladie intestinale inflammatoire, hépatite, saignement et inflammation des gencives, colite, œsophagite, ulcération œsophagienne, iléite

Hépatique/biliaire/pancréatique

Pancréatite

Hématologie

Anémie et diminution des paramètres érythrocytaires, neutropénie sévère, rares cas d'agranulocytose

Infections et infestations

Infections

Anomalies de laboratoire

Les tests de laboratoire suivants ont été augmentés : lipoprotéines de basse densité (LDL), lactate-déshydrogénase (LDH), glycémie à jeun, acide urique et vitesse de sédimentation.

Cependant, les lipoprotéines de haute densité (HDL) ont diminué. Les résultats d'urine comprenaient une augmentation des globules blancs.

Une augmentation des taux sériques d'enzymes hépatiques peut survenir, en particulier avec des doses plus élevées. Bien que les changements se situent généralement dans la plage normale et puissent revenir aux niveaux de base malgré la poursuite du traitement, des augmentations significatives sont survenues dans quelques cas, nécessitant une réduction de la posologie ou l'arrêt de l'isotrétinoïne.

Tissu musculo-squelettique et conjonctif

Symptômes musculo-squelettiques (parfois graves), notamment hyperostose squelettique, calcification des tendons et des ligaments, fermeture épiphysaire prématurée, douleurs thoraciques transitoires et rhabdomyolyse.

Neurologie

Hypertension intracrânienne (pseudotumeur cérébrale), léthargie, convulsions, accident vasculaire cérébral

Psychiatrie

Idées suicidaires, euphorie, comportements violents, instabilité émotionnelle, tentatives de suicide, suicide, agression et psychose. Parmi les patients déclarant une dépression, certains ont signalé que la dépression s'est atténuée avec l'arrêt du traitement et qu'elle est réapparue avec la reprise du traitement.

Système reproducteur

Dysfonction sexuelle

Respiratoire

Bronchospasme (avec ou sans antécédents d'asthme), infection respiratoire, altération de la voix

Peau et tissus sous-cutanés

Acné fulminante, alopecie (qui a persisté dans certains cas), sécheresse nasale, xanthomes éruptifs, érythème polymorphe (EP), érythème noueux, exanthème, bouffées vasomotrices, fragilité de la peau, anomalies capillaires, hirsutisme, hyper-pigmentation et hypopigmentation, dystrophie unguéale, desquamation des paumes et des plantes, réactions photo-allergiques, prurit, éruption cutanée (y compris érythème facial, séborrhée), syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), sensibilité accrue aux coups de soleil, transpiration, nécrolyse épidermique toxique (NET), urticaire, vascularite (y compris granulomatoses avec poly-angéite), cicatrisation anormale des plaies (retard de cicatrisation ou tissu de granulation exubérant avec croûtes).

Sens

Audition : déficience auditive

Vue : opacités cornéennes, cataractes, troubles de la vision des couleurs, troubles de la vision des couleurs, diminution de la vision nocturne, inflammation des paupières, névrite optique, œdème papillaire signalant une hypertension intracrânienne bénigne.

Système rénal et urinaire

Glomérulonéphrite

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- Tétracyclines (voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES », 9.4 Interactions médicament-médicament)

9.2 Présentation des interactions médicamenteuses

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments énumérés ci-dessous sont basés soit sur des rapports de cas ou des études d'interactions médicamenteuses, soit sur des interactions potentielles en raison de l'ampleur et de la gravité attendues de l'interaction (c'est-à-dire celles identifiées comme contre-indiquées).

Tétracyclines : De rares cas d'hypertension intracrânienne bénigne « pseudo-tumeur cérébrale » ont été signalés après l'utilisation d'isotrétinoïne et/ou de tétracyclines. Par conséquent, un traitement concomitant avec des tétracyclines doit être évité (voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES », Neurologie).

Vitamine A : En raison de la relation entre l'isotrétinoïne et la vitamine A, il faut conseiller aux patients de ne pas prendre de suppléments vitaminiques contenant de la vitamine A, afin d'éviter des effets toxiques additifs.

Phénytoïne : Il n'a pas été démontré que l'isotrétinoïne modifie la pharmacocinétique de la phénytoïne dans une étude menée sur sept volontaires sains. Ces résultats sont cohérents avec la découverte *in vitro* que ni l'isotrétinoïne ni ses métabolites n'induisent ou n'inhibent l'activité de l'enzyme P450 hépatique humaine CYP 2C9. La phénytoïne est connue pour

provoquer l'ostéomalacie. Aucune étude clinique formelle n'a été menée pour évaluer s'il existe un effet interactif sur la perte osseuse entre la phénytoïne et l'isotrétinoïne. Par conséquent, la prudence s'impose lors de l'utilisation de ces médicaments ensemble.

Noréthindrone/éthinyloestradiol : Dans une étude portant sur 31 femmes pré-ménopausées atteintes d'acné nodulaire réfractaire sévère recevant des comprimés de noréthindrone et d'éthinyloestradiol comme contraceptif oral, l'isotrétinoïne à une dose de 1 mg/kg/jour n'a pas induit de modifications cliniquement pertinentes de la pharmacocinétique de l'éthinyloestradiol et de la noréthindrone et dans les taux sériques de progestérone, FSH et LH. Une interaction médicamenteuse qui diminue l'efficacité des contraceptifs hormonaux n'a pas été entièrement exclue pour l'isotrétinoïne.

Les préparations de progestérone microdosées (mini-pilules) ne constituent pas une méthode de contraception appropriée pendant le traitement par Absorica LD.

Corticostéroïdes systémiques : Les corticostéroïdes systémiques sont connus pour provoquer l'ostéoporose. Aucune étude clinique formelle n'a été menée pour évaluer s'il existe un effet interactif sur la perte osseuse entre les corticostéroïdes systémiques et l'isotrétinoïne. Par conséquent, la prudence s'impose lors de l'utilisation de ces médicaments ensemble.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les capsules d'Absorica LD contiennent de l'isotrétinoïne micronisée et lorsqu'elles ont été prises avec de la nourriture, la pharmacocinétique de l'isotrétinoïne était comparable à celle de la prise des capsules à jeun (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). La dose d'Absorica LD recommandée doit être prise avec ou sans nourriture (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#)).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Millepertuis : l'utilisation d'isotrétinoïne est associée à la dépression chez certains patients (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#) et [Psychiatrie](#)). Les patients doivent être avertis au préalable de ne pas faire d'automédication avec le supplément à base de plantes millepertuis, car une interaction possible a été suggérée avec les contraceptifs hormonaux sur la base de rapports d'hémorragies sous contraceptifs oraux peu de temps après avoir commencé à prendre du millepertuis. Des grossesses ont été signalées par des utilisatrices de contraceptifs hormonaux combinés qui utilisaient également une certaine forme de millepertuis.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action exact de l'isotrétinoïne est inconnu. La vitamine A est importante pour l'intégrité fonctionnelle de la peau et est connue pour affecter le processus de kératinisation. Chez les patients acnéiques, l'amélioration se produit en association avec une réduction de la sécrétion de sébum. La diminution de la sécrétion de sébum est temporaire et est liée à la dose ou à la durée d'administration d'isotrétinoïne et reflète une réduction de la taille des glandes sébacées et une inhibition de la différenciation des glandes sébacées.

10.2 Pharmacodynamie

La pharmacodynamie d'Absorica LD est inconnue.

10.3 Pharmacocinétique

Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique de l'isotrétinoïne entre les patients atteints d'acné nodulaire et les sujets sains sans acné n'a été rapportée dans la littérature publiée. Après l'administration d'une dose d'Absorica LD allant jusqu'à 32 mg (sous forme de gélule de 32 mg), une pharmacocinétique linéaire de l'isotrétinoïne a été observée chez des sujets sains.

Tableau 5 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques d'Absorica LD chez les sujets adultes

Dose	C _{maximum} (ng/mL) ^a	T _{maximum} (heure) ^b	t _½ (heure) ^a	ASC _{0-t} (ng*h/mL) ^a
32 mg (Nourris)	646	5	24	10209
32 mg (Jeûne)	611	3.5	25	8466

a = moyenne arithmétique ; b = médiane

Absorption : Le T_{maximum} médian d'Absorica LD était de 5 heures dans des conditions d'alimentation et de 3,5 heures dans des conditions de jeûne après l'administration d'une dose unique de 32 mg.

Effet sur la nourriture

Les capsules d'Absorica LD contiennent de l'isotrétinoïne micronisée, ce qui améliore la biodisponibilité, ce qui entraîne un taux et un degré d'exposition comparable, que les capsules soient prises avec ou sans nourriture. Après l'administration d'une dose de 32 mg d'Absorica LD avec un repas riche en graisses et en calories (150 calories de protéines,

250 calories de glucides et 500 calories de graisses ; total de 900 calories), l'ASC_{0-t} moyenne de l'isotrétinoïne était de 10209 ng•h/mL et la C_{max} de 646 ng/mL, des valeurs qui étaient environ 20 % et 6 % plus élevées, respectivement, par rapport aux conditions de jeûne. À cet égard, l'Absorica LD peut être administré avec ou sans repas (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#)).

Distribution : L'isotrétinoïne est une protéine liée à 99,9 % dans le plasma humain, presque exclusivement à l'albumine.

Métabolisme : L'isotrétinoïne est principalement métabolisée par les CYP2C8, 2C9, 3A4 et 2B6 in vitro. L'isotrétinoïne et ses métabolites sont ensuite métabolisés en conjugués.

Suite à l'administration orale de capsules d'isotrétinoïne, au moins trois métabolites (4-oxo-isotrétinoïne, acide rétinoïque (trétinoïne) et acide 4-oxo-rétinoïque (4-oxo-trétinoïne)) ont été identifiés dans le plasma humain. L'ampleur de la formation de tous les métabolites était plus élevée dans des conditions d'alimentation. Tous ces métabolites possèdent une activité rétinoïde in vitro. La signification clinique est inconnue.

Élimination : La demi-vie d'élimination moyenne de l'isotrétinoïne était d'environ 24 heures après une dose orale unique de 32 mg d'Absorica LD et environ 18 heures après une dose orale unique de 40 mg de la formulation non micronisée d'isotrétinoïne. La demi-vie d'élimination moyenne de 4-oxo-isotrétinoïne était d'environ 38 heures après une dose orale unique de 40 mg de la formulation non micronisée de l'isotrétinoïne.

Après l'administration orale de 80 mg de ¹⁴C-isotrétinoïne, l'activité du ¹⁴C dans le sang a diminué avec une demi-vie moyenne de 90 heures. Des quantités approximativement égales de radioactivité ont été récupérées dans l'urine et les matières fécales, avec 65 % à 83 % de la dose récupérée, respectivement.

Populations et conditions particulières

Pédiatrie: La pharmacocinétique de l'isotrétinoïne a été évaluée après des doses uniques et multiples chez 38 patients pédiatriques (12 à 15 ans) et 19 patients adultes (≥ 18 ans) qui ont reçu isotrétinoïne pour le traitement de l'acné nodulaire réfractaire sévère. Dans les deux groupes d'âge, 4-oxo l'isotrétinoïne était le principal métabolite; la trétinoïne et 4-oxo-trétinoïne ont également été observées. Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique de l'isotrétinoïne n'a été observée.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver l'Absorica LD à température ambiante (15°C à 25°C) dans l'emballage d'origine. Protéger de la lumière.

Conserver dans un endroit sûr hors de la portée et de la vue des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Le rejet de produits pharmaceutiques dans l'environnement doit être minimisé. Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées et l'élimination avec les ordures ménagères doit être évitée. Utilisez des « systèmes de collecte » établis s'ils sont disponibles dans votre région.

Remettre toutes les capsules d'Absorica LD inutilisées au pharmacien.

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

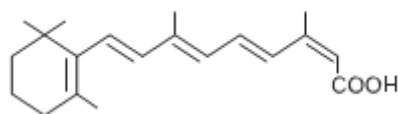
Substance médicamenteuse

Nom propre : Isotrétinoïne

Nom chimique : acide (2Z,4E,6E,8E) -3,7-diméthyl-9-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-ényl) nona-2,4,6,8-tétraénoïque

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{20}H_{28}O_2$
300.44

Formule structurale :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline jaune à orange avec une légère odeur. Très peu soluble dans l'eau, soluble dans le chloroforme et peu soluble dans l'éthanol et le 2-propanol. Plage de fusion 173°C-178° C

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Acné nodulaire réfractaire sévère

L'efficacité d'Absorica LD pour le traitement de l'acné nodulaire réfractaire sévère chez les patients âgés de 12 ans et plus a été établie et repose sur un essai en double aveugle, randomisé, de phase III, en groupes parallèles, chez des sujets atteints d'acné nodulaire réfractaire sévère qui ont reçu une formulation non micronisée d'isotrétinoïne ou un produit de référence à base d'isotrétinoïne sous-alimentation. Un total de 925 sujets ont été randomisés 1:1 pour recevoir la formulation non micronisée d'isotrétinoïne (464) ou le produit de référence d'isotrétinoïne (461). Les sujets de l'étude étaient âgés de 12 à 52 ans (dont 397 sujets pédiatriques âgés de 12 à 17 ans) ; 60 % étaient des hommes, 40 % étaient des femmes ; et les groupes raciaux comprenaient 87 % de Blancs, 4 % de Noirs, 6 % d'Asiatiques et 3 % d'Autres. Les sujets inclus avaient un poids de 40 à 110 kg et avaient au moins 10 lésions nodulaires sur le visage et/ou le tronc. 813 patients ont terminé la phase de traitement de l'étude. Les sujets ont été traités avec une dose initiale de 0,5 mg/kg/jour en deux doses fractionnées pendant les 4 premières semaines, suivie de 1 mg/kg/jour en deux doses

fractionnées pendant les 16 semaines suivantes. La population en intention de traiter (ITT) a été définie comme tous les patients randomisés qui ont reçu le médicament à l'étude.

Au cours de l'étude, les évaluations de sécurité comprenaient la surveillance des événements indésirables, des tests de laboratoire, des évaluations psychiatriques, des évaluations de la DMO et de l'âge osseux, des questions sur les symptômes musculo-squelettiques, des tests ophtalmiques et auditifs.

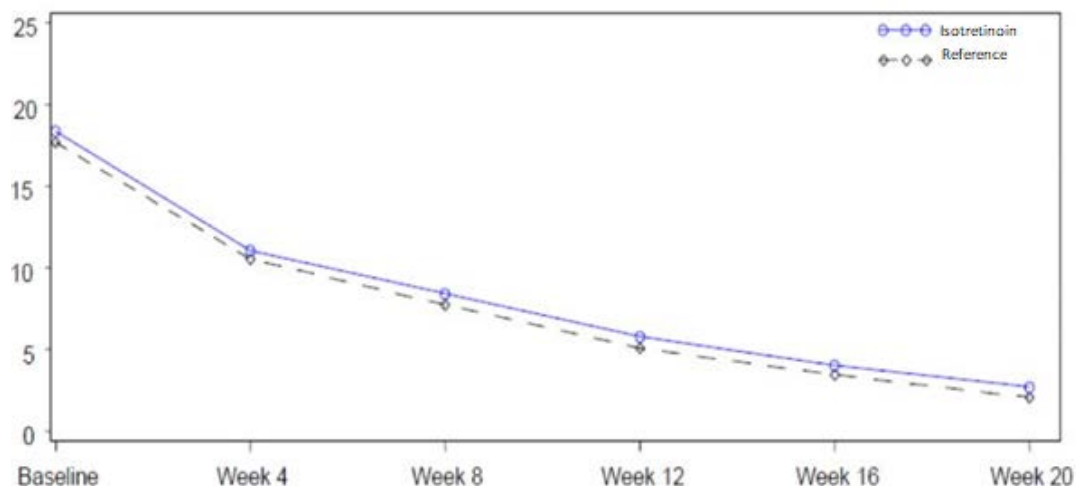
La variation du nombre total de lésions nodulaires entre le début et la semaine 20 et la proportion de sujets présentant une réduction d'au moins 90 % du nombre total de lésions nodulaires entre le début et la semaine 20 sont présentées dans le Tableau 6. Le nombre total de lésions nodulaires par visite est présenté sur la Figure 1 . Il a été démontré qu'un traitement unique de la formulation non micronisée d'isotrétinoïne et d'un autre produit de capsule d'isotrétinoïne pendant 15 à 20 semaines a entraîné une rémission complète et prolongée de l'acné chez de nombreux patients.

Tableau 6 : Résultats d'efficacité chez les sujets atteints d'acné nodulaire réfractaire sévère à la semaine 20 : Nombre total de lésions nodulaires (faciales et troncales) – Population ITT [Dernière observation reportée]

	Isotrétinoïne* N = 464	Isotrétinoïne de référence Produit en capsules N = 461
Lésions nodulaires		
Nombre de base moyen	18,4	17,7
Réduction moyenne	-15,68	-15,62
Sujets obtenant une réduction de 90 %, n	324 (70%)	344 (75%)

*une formulation non micronisée d'isotrétinoïne

Figure 1 : Nombre total de lésions nodulaires (faciales et troncales) chez les sujets atteints d'acné nodulaire réfractaire sévère par visite [Population ITT (dernière observation reportée)]



14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude randomisée, à trois traitements, à trois périodes, à six séquences croisées, comparant la biodisponibilité d'une dose unique d'une gélule de 32 mg d'Absorica LD (Test) (Sun Pharmaceutical Industries Limited) à celle d'une gélule de 40 mg d'Absorica® (Référence, É.-U.) (Ranbaxy Laboratories Inc.) chez des sujets adultes en bonne santé a été menée dans des conditions d'alimentation avec un repas riche en graisses et en calories. L'étude de biodisponibilité comparative a également évalué l'effet de l'alimentation sur les capsules de 32 mg d'Absorica LD (Test) (ces résultats sont présentés dans la rubrique 10.3 de la MP). Les résultats de 61 sujets qui ont terminé l'étude sont présentés ci-dessous.

Tableau sommaire des données de biodisponibilité comparative dans l'étude à dose unique prise avec un repas

Isotrétinoïne (1 x 32 mg) vs (1 x 40 mg) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques en %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng•h/mL)	9 959 10 209,1 (19.3)	10 386 10 693,0 (21,0)	95,9	93,0 – 98,9

Isotrétinoïne (1 x 32 mg) vs (1 x 40 mg) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques en %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _i (ng•h/mL)	10 702 10 921,9 (19,9)	11 201 11 676,6 (24,4)	95,5	92,6 – 98,6
C _{MAX} (ng/mL)	599,9 645,7 (4,6)	570,3 595,7 (30,9)	105,2	97,7 – 113,3
T _{MAX} ³ (h)	7,8 (59,2)	7,8 (55,8)		
T _½ ³ (h)	23,5 (28,0)	24,0 (29,5)		

¹ Absorica LD (capsules d'isotrétinoïne), 32 mg (Sun Pharmaceutical Industries Limited).

² Absorica (capsules d'isotrétinoïne), 40 mg, Ranbaxy Laboratories Inc. (maintenant Sun Pharmaceutical Industries, Inc.), É.-U.

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) uniquement.

Une étude randomisée, à deux périodes, à deux traitements, à deux séquences croisées comparant la biodisponibilité d'une d'une gélule de 32 mg d'Absorica LD (Test) (Sun Pharmaceutical Industries Limited) à celle d'une gélule de 40 mg d'Absorica® (Référence) (Ranbaxy Laboratories Inc.) chez des sujets adultes sains a été menée à jeun. Les résultats de 18 sujets qui ont terminé l'étude sont présentés ci-dessous.

Tableau sommaire des données de biodisponibilité comparative dans l'étude menée à dose unique prise à jeun

Isotrétinoïne (1 x 32 mg) vs (1 x 40 mg) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques en %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng•h/mL)	7 289 7 485,1 (22,6)	3 670 3 833,6 (30,3)	198,6	175,2 – 225,2
ASC _i (ng•h/mL)	7 807 8 016,3 (22,5)	3 977 4 164,2 (31,1)	196,3	172,9 – 223,0
C _{MAX} (ng/mL)	507,6 539,0 (33,5)	231,1 238,2 (25,5)	219,6	187,3 – 257,6

Isotrétinoïne (1 x 32 mg) vs (1 x 40 mg) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques en %	Intervalle de confiance à 90 %
T _{MAX} ³ (h)	3,1 (33,0)	3,0 (50,9)		
T _½ ³ (h)	24,6 (21,5)	26,0 (27,3)		

¹ Absorica LD (capsules d'isotrétinoïne), 32 mg (Sun Pharmaceutical Industries Limited).

² Absorica (capsules d'isotrétinoïne), 40 mg, Ranbaxy Laboratories Inc. (maintenant Sun Pharmaceutical Industries, Inc.), É.-U.

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) uniquement.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Études de toxicité aiguë

Modèle animalier	Itinéraire	LD ₅₀ (mg/kg)	Période d'observation (jours)
Souris	Oral	3 389	20
Souris	Intrapéritonéale	904	20
Rat	Oral	> 4 000	20
Rat	Intrapéritonéale	901	20
Lapin	Oral	environ 1 960	14

(Signes et symptômes : sédation et dépression respiratoire)

Des doses pyramidales de 4,8, 13,1, 41,2 et 79,8 mg/kg d'isotrétinoïne ont été administrées à des chiens. Tous les chiens ont survécu. Des diarrhées sont survenues chez des chiens traités avec des doses de 13,1 mg/kg ou plus.

Études de toxicité à long terme

Toxicité orale sur 55 semaines - Chien

Dans une étude de toxicité de 55 semaines menée chez des chiens beagle (9/sexe/groupe), l'isotrétinoïne a été administrée sous forme de mélange alimentaire à des doses de 3, 20 ou 120 mg/kg/jour. Une toxicité sévère s'est développée dans le groupe à dose élevée et l'administration a été arrêtée à la fin de la semaine 4. L'isotrétinoïne a été redémarrée dans ce groupe au bout de 12 semaines, mais à une dose réduite de 60 mg/kg/jour. Après 7 semaines, l'administration a de nouveau dû être arrêtée pendant 6 semaines. L'administration s'est poursuivie sans interruption jusqu'à la semaine 30. Par la suite, le groupe à dose élevée a été maintenu sur un cycle de 2 semaines sans traitement suivi de 6 semaines de traitement avec 60 mg/kg/jour.

Dans le groupe recevant la dose élevée (60/120 mg/kg/jour), les manifestations toxiques suivantes ont été observées : perte de poids, lésions cutanées, sang visible dans les selles, modifications ophtalmologiques (épiphora, opacités cornéennes ponctuelles superficielles dans le stroma sous-épithélial, vascularisation du stroma cornéen sous-épithélial et congestion ou hyperémie de la conjonctive palpébrale et/ou bulbaire), diminution de l'hématocrite et de l'hémoglobine, diminution du taux moyen de glucose sérique, légère altération de l'activité moyenne des transaminases sériques, élévation de l'activité moyenne des phosphatases alcalines sériques et albuminurie qualitative.

La plupart des signes cliniques de toxicité ont disparu ou diminué à l'arrêt de l'isotrétinoïne et sont réapparus à la réactivation du traitement. Les changements pathologiques dans le groupe recevant la dose élevée comprenaient : une incidence accrue de lésions macroscopiques focales dans le tractus gastro-intestinal, une atrophie testiculaire avec des signes d'arrêt de la spermatogenèse, une augmentation du poids moyen du foie, des signes microscopiques d'œdème et/ou d'érythrophagocytose des ganglions lymphatiques, une encéphalomalacie limitée à des foyers microscopiques uniques dans le cerveau de deux chiens et une dégénérescence des fibres élastiques chez quatre chiens.

Bon nombre des signes cliniques et pathologiques, à l'exception de la perte de poids et des opacités cornéennes, observés dans le groupe recevant la dose élevée étaient également évidents chez les chiens traités par 20 mg/kg/jour. Cependant, une tendance à une diminution de la fréquence et à un délai de première apparition plus long que dans le groupe à forte dose a été notée.

La faible dose (3 mg/kg/jour) a été bien tolérée, mais des modifications microscopiques des ganglions lymphatiques ont été observées chez le même nombre de chiens que celui enregistré pour le groupe à dose moyenne.

Toxicité orale sur deux ans - Rat

L'isotrétinoïne a été administrée à des rats (80/sexe/groupe) sous forme de mélange alimentaire pendant deux ans. Tous les groupes ont reçu 1 mg/kg/jour pendant 13 semaines afin d'éviter des fractures osseuses excessives pendant la période majeure de croissance. Par la suite, des doses de 2, 8 et 32 mg/kg/jour ont été administrées. Dans le groupe à dose élevée, l'administration du médicament a été interrompue au cours des semaines 29 à 41 et 67 à 73 en raison d'une fracture des os longs.

Tous les effets secondaires observés du syndrome d'hypervitaminose A étaient spontanément réversibles après l'arrêt de l'isotrétinoïne. Même les animaux de laboratoire en mauvais état général avaient largement récupéré en 1 à 2 semaines.

32 mg/kg/jour

À la fin de l'étude, les **résultats cliniques et de laboratoire** suivants ont été observés dans le groupe recevant la dose élevée : augmentation de la mortalité, diminution de la prise de poids corporel et de la consommation alimentaire, altération de la démarche (liée à une possible fracture des os longs), diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite, élévation des taux de phosphatase alcaline, de triglycérides, de phosphate et d'azote uréique sériques, exacerbation des changements oculaires liés à l'âge et au virus de la sialodacryoadénite (SDA), lésions cutanées et augmentation du poids de certains organes. Les **résultats histopathologiques** suivants ont été notés : reduplication des petits canaux biliaires ; fibrose focale et inflammation chronique focale du cœur ; dilatation focale des tubules rénaux et inflammation chronique focale du rein ; lésions de la médullaire surrénale (hyperplasie et phéochromocytomes) ; artérite ; calcification des artères ; calcification focale dans les tissus ; ostéolyse focale des os.

8 mg/kg/jour

Lorsque l'isotrétinoïne a été administrée à des rats à raison de 8 mg/kg/jour sous forme de mélange alimentaire pendant deux ans, les **résultats cliniques et de laboratoire** étaient : augmentation de la mortalité ; diminution du gain de poids corporel ; diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite ; élévation de la phosphatase alcaline sérique et des triglycérides sériques ; changements oculaires exacerbés liés à l'âge et au virus SDA ; lésions cutanées ; certaines augmentations de poids des organes. Les **résultats histopathologiques** étaient : redoublement des petites voies biliaires ; fibrose focale et inflammation chronique focale dans le cœur ; dilatation tubulaire rénale et inflammation chronique focale dans le rein ; lésions médullaires surrénales (hyperplasie et phéochromocytomes) ; artérite ; calcification des artères ; calcification focale dans les tissus ; ostéolyse focale de l'os.

2 mg/kg/jour

Lorsque l'isotrétinoïne a été administrée à des rats à raison de 2 mg/kg/jour sous forme de mélange alimentaire pendant deux ans, les **résultats cliniques et de laboratoire** étaient : des valeurs élevées de phosphatase alcaline sérique, certains poids d'organes accrus. Les **découvertes histopathologiques** étaient : redoublement des petites voies biliaires ; augmentation de l'inflammation chronique focale des reins; artérite; calcification des artères; calcification focale dans les tissus.

Bien qu'une augmentation de l'incidence des phéochromocytomes et de l'hyperplasie médullaire surrénalienne ait été observée aux doses élevées et moyennes, aucune augmentation n'a été observée à la faible dose. Il est très probable que cette augmentation du nombre de lésions prolifératives de la médullosurrénale ait été provoquée par un effet sur le statut hormonal de rats qui étaient déjà anormaux sur le plan hormonal en raison de leur origine génétique et de leur suralimentation, ainsi que d'autres aspects de l'environnement des rats de laboratoire. Des diminutions liées à la dose de l'incidence des adénomes et des angiomes hépatiques chez les rats mâles et de la leucémie chez les rats femelles ont également été notées.

Cancérogénicité :

Chez des rats Fischer 344 mâles et femelles ayant reçu de l'isotrétinoïne par voie orale à des doses de 8 ou 32 mg/kg/jour (1,3 à 5,3 fois la dose clinique recommandée de 1 mg/kg/jour, respectivement, après normalisation en fonction de la surface corporelle totale) pendant plus de 18 mois, on a observé une augmentation liée à la dose de l'incidence des phéochromocytomes par rapport aux témoins. L'incidence de l'hyperplasie médullosurrénale a également augmenté à la dose la plus élevée chez les deux sexes. Le niveau relativement élevé de phéochromocytomes spontanés survenant chez le rat mâle Fischer 344 en fait un modèle équivoque pour l'étude de cette tumeur, par conséquent, la pertinence de cette tumeur pour la population humaine est incertaine.

Génotoxicité :

Le test d'Ames a été réalisé avec l'isotrétinoïne dans deux laboratoires. Les résultats des tests dans un laboratoire étaient négatifs, tandis que dans le second laboratoire, une réponse faiblement positive (moins de 1,6 fois le bruit de fond) a été notée chez *S. typhimure* TA 100 lorsque le test a été réalisé avec activation métabolique. Aucun effet dose-réponse n'a été observé et toutes les autres souches étaient négatives. De plus, d'autres tests destinés à évaluer la génotoxicité (test sur cellules de hamster chinois, test du micronoyau de souris, *S cerevisiae* test D7, test de clastogénèse in vitro avec des lymphocytes d'origine humaine et test de synthèse d'ADN non programmé) étaient tous négatifs.

Toxicologie reproductive et développementale :

Comme d'autres dérivés de la vitamine A, l'isotrétinoïne s'est révélée tératogène et embryotoxique lors d'expérimentations animales ; toutefois, l'effet tératogène varie beaucoup d'une espèce à l'autre. On a signalé que les rats étaient moins sensibles aux effets tératogènes

de l'isotrétinoïne ; tandis que les humains ont été signalés comme étant les plus sensibles. Les différences de sensibilité sont le résultat de différences interspécifiques dans la pharmacocinétique et le transfert placentaire de l'isotrétinoïne. Le tableau suivant indique la faible dose (mg/kg) signalée comme provoquant une tératogénèse dans des modèles animaux.

Espèces	Faible dose pour provoquer un effet tératogène (mg/kg)
Souris/rat	75-150
Lapin	10
Singe	2,5-5
Humain	0,4-1

Fertilité et performance reproductive générale - Rat

Des doses de 2, 8 ou 32 mg/kg/jour d'isotrétinoïne ont été administrées par voie orale à des rats mâles pendant 63 jours avant l'accouplement et pendant toute la période d'accouplement, et à des femelles pendant 14 jours avant l'accouplement et jusqu'au 13e jour de la gestation, au 21e jour de la gestation ou au 21e jour de la lactation. Aucun effet indésirable sur la fertilité et les performances générales de reproduction n'a été observé, à l'exception d'une légère réduction du poids des poussins sevrés dans le groupe à dose élevée.

Tératologie - Rat

Une étude de tératologie a été menée chez des rats avec 5, 15 ou 50 mg/kg/jour d'isotrétinoïne administrée par voie orale du 7e au 15e jour de gestation. Des doses allant jusqu'à 50 mg/kg/jour d'isotrétinoïne se sont avérées non tératogènes. Dans une étude antérieure, une dose de 150 mg/kg/jour s'est avérée tératogène.

Tératologie - Lapin

Des lapins blancs de Nouvelle-Zélande ont reçu de l'isotrétinoïne à des doses de 1, 3 ou 10 mg/kg/jour du 7e au 18e jour de gestation. Aucun effet tératogène ou embryotoxique n'a été observé à 1 et 3 mg/kg/jour. À 10 mg/kg/jour, 9 femelles sur 13 ont avorté et une tératogénicité et une embryotoxicité ont été observées chez les quatre portées restantes.

Évaluation périnatale et postnatale - Rat

Des rats ont reçu de l'isotrétinoïne à des doses de 5, 15 ou 32 mg/kg/jour par voie orale du 14e jour de gestation au 21e jour de lactation. Une augmentation de la mortalité des petits, considérée comme secondaire à une réduction de l'apport alimentaire maternel, a été notée dans tous les groupes traités et en particulier dans le groupe à dose élevée. Le développement du poids corporel des ratons était significativement altéré dans le groupe recevant la dose élevée. De même, cet effet a été considéré comme dû à une diminution de l'apport alimentaire par les mères.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CECI POUR UNE UTILISATION SÉCURISÉE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr Absorica LD®

Capsules d'isotrétinoïne, USP

Formulation micronisée

Lisez ceci attentivement avant de commencer à prendre Absorica LD et chaque fois que vous obtenez un renouvellement. Cette notice est un résumé et ne vous dira pas tout sur ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre état de santé et de votre traitement et demandez s'il existe de nouvelles informations sur Absorica LD.

Mises en garde et précautions importantes

Formulaire de consentement éclairé :

- Vous devez signer le formulaire de consentement éclairé avant de commencer à prendre Absorica LD. Votre médecin vous expliquera les malformations congénitales et les risques pour la santé mentale associés à la prise d'Absorica LD. Il vous fournira le formulaire et vous le fera signer.

Prévention des grossesses :

- Absorica LD peut provoquer des malformations congénitales (bébés déformés). Il peut également provoquer une fausse couche, une naissance prématurée ou la mort du bébé. Vous ne devez pas prendre Absorica LD si vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir. Vous devez éviter de devenir enceinte pendant que vous prenez Absorica LD. Votre médecin ne vous prescrira Absorica LD que si vous remplissez toutes les conditions d'utilisation. Voir « Autres mises en garde à connaître, *Prévention de la grossesse chez les femmes* » ci-dessous pour plus d'informations.

Problèmes de santé mentale y compris dépression et suicide :

- Certains patients traités par l'isotrétinoïne sont devenus déprimés. Certains patients ont essayé de mettre fin à leurs jours et certains ont mis fin à leurs jours. Avant que vous preniez Absorica LD, le médecin vous évaluera pour détecter tout problème de santé mentale, incluant la dépression. Informez votre médecin si vous êtes déprimé(e), si vous avez déjà été déprimé(e) ou si un membre de votre famille est déprimé. Arrêtez de prendre Absorica LD et consultez immédiatement un médecin si vous présentez des symptômes de dépression. Il s'agit notamment de se sentir triste, d'avoir des crises de larmes, de perdre tout intérêt pour ses activités habituelles, de modifier ses habitudes de sommeil, de perdre l'appétit ou de devenir anormalement fatigué(e), d'avoir des difficultés à se concentrer, de s'éloigner de sa famille et de ses amis, de penser à se suicider (pensées suicidaires).

Problèmes neurologiques (hypertension intracrânienne bénigne)

- Absorica LD peut provoquer une affection cérébrale grave appelée hypertension intracrânienne bénigne, créant une pression accrue dans le cerveau. Cessez de prendre Absorica LD et consultez immédiatement un médecin si vous présentez des symptômes d'hypertension intracrânienne bénigne. Ceux-ci comprennent des maux de tête, une vision floue, des étourdissements, des nausées, des vomissements, des crises convulsives (convulsions) et des accidents vasculaires cérébraux (AVC). Les symptômes d'un AVC comprennent un engourdissement soudain ou une faiblesse du bras, de la jambe ou du visage, des difficultés à marcher ou une perte d'équilibre.

À quoi sert Absorica LD?

Absorica LD est utilisé pour traiter les formes sévères d'acné :

- Acné nodulaire et inflammatoire
- Acné conglobata
- Acné réfractaire

Absorica LD peut provoquer des effets secondaires graves. Il n'est utilisé que chez les patients dont l'acné ne peut pas être éliminée par d'autres médicaments.

Absorica LD vous sera prescrit par un médecin expérimenté dans le traitement de patients avec des médicaments comme Absorica LD. Il vous parlera des effets secondaires graves possibles d'Absorica LD, notamment des malformations congénitales et des problèmes de santé mentale. Votre médecin évaluera également votre santé mentale, y compris si vous avez eu une maladie mentale dans le passé. Vous recevrez un formulaire de consentement éclairé que vous devrez signer avant de prendre Absorica LD.

On ne sait pas si Absorica LD est sûr et efficace chez les patients de moins de 12 ans.

Comment fonctionne Absorica LD?

Absorica LD appartient à un groupe de médicaments appelés rétinoïdes (dérivés de la vitamine A). La façon dont Absorica LD fonctionne n'est pas connue. On pense qu'il traite l'acné en réduisant la production de sébum dans la peau.

Au cours des premières semaines de traitement, votre acné peut sembler empirer. Cela peut prendre un à deux mois avant que vous puissiez observer une amélioration.

Quels sont les ingrédients d'Absorica LD?

Ingrédient médicamenteux : isotrétinoïne

Ingrédients non médicamenteux : hydroxyanisole butylé, polysorbate-80 et huile de soya.

Les enveloppes des capsules contiennent les ingrédients suivants :

- 8 mg - D&C jaune #10, FD&C bleu #1, FD&C rouge #40, gélatine et dioxyde de titane
- 16 mg - FD&C Bleu #1, FD&C Rouge #40, gélatine et dioxyde de titane
- 24 mg - D&C jaune #10, FD&C jaune #6, gélatine et dioxyde de titane
- 32 mg - oxyde de fer noir, gélatine, oxyde de fer rouge, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune.

L'encre d'impression des capsules contient les ingrédients suivants : ammoniac, alcool butylique, alcool déshydraté, alcool isopropylique, hydroxyde de potassium, propylène glycol, gomme-laque et dioxyde de titane.

Absorica LD se présente sous les formes posologiques suivantes :

Des capsules de 8 mg, 16 mg, 24 mg et 32 mg d'isotrétinoïne.

Ne pas utiliser Absorica LD si :

- vous êtes enceinte ou envisagez de devenir enceinte.
- vous tombez enceinte pendant que vous prenez Absorica LD. Arrêtez immédiatement de prendre Absorica LD si vous tombez enceinte (voir « **Mises en garde et précautions importantes** »).
- vous allaitez.
- vous avez des taux élevés de vitamine A dans votre corps, ce qui peut arriver si vous prenez des suppléments contenant de la vitamine A.
- vous prenez un médicament à base de tétracycline, un antibiotique utilisé pour traiter les infections.
- vous avez des problèmes au foie.
- vous avez des problèmes aux reins.
- vous avez un taux élevé de graisses dans le sang.
- vous êtes allergique à l'isotrétinoïne ou à l'un des autres composants d'Absorica LD.

Pour éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée, parlez-en à votre professionnel de la santé avant de prendre Absorica LD. Parlez de toute condition ou problème de santé que vous pourriez avoir, y compris si :

- vous ou un membre de votre famille avez déjà eu une maladie mentale, y compris une dépression, des troubles de l'humeur, une perte de contact avec la réalité ou des troubles d'agressivité (voir « **Mises en garde et précautions importantes** »).
- vous ou un membre de votre famille êtes atteint(e) de diabète.
- vous êtes obèse.
- vous consommez de l'alcool régulièrement.
- vous avez les yeux secs.
- vous avez eu des troubles osseux, y compris une affection appelée ostéoporose ou ostéomalacie.

- vous prenez des médicaments appelés corticostéroïdes utilisés pour traiter diverses affections.
- vous prenez des médicaments antiépileptiques utilisés pour traiter les crises convulsives.
- vous souffrez d'un trouble de l'alimentation appelé anorexie qui entraîne un faible poids corporel.
- vous pratiquez ou envisagez de pratiquer des sports de contact qui impliquent des coups violents, ou de faire de l'exercice intense.
- vous envisagez de donner du sang; vous ne devez pas donner de sang pendant que vous prenez Absorica LD et pendant un mois après l'arrêt du traitement.
- vous prenez des suppléments contenant de la vitamine A; vous ne devez pas en prendre pendant que vous prenez Absorica LD.

Autres mises en garde à connaître :

Prévention des grossesses chez les femmes :

- Vous ne devez pas prendre Absorica LD si vous êtes enceinte ou envisagez de tomber enceinte.
- Absorica LD peut provoquer des fausses couches et des malformations congénitales chez les bébés. Il existe un risque extrêmement élevé que votre bébé soit déformé si vous prenez de l'isotrétinoïne pendant que vous êtes enceinte. Ce risque existe même si Absorica LD est pris pendant une courte période.
- Votre médecin vous prescrira Absorica LD seulement si vous respectez toutes les conditions pour prévenir une grossesse.
- Vous devez éviter de tomber enceinte :
 - pendant au moins un mois avant de commencer Absorica LD;
 - pendant que vous prenez Absorica LD; et
 - pendant au moins un mois après avoir arrêté de prendre Absorica LD.
- Vous devez discuter d'une contraception efficace avec votre médecin avant de prendre Absorica LD. Vous devez utiliser deux formes de contraception efficaces en même temps. Au moins l'une de ces méthodes doit être une forme de contraception principale. Ces formes comprennent les pilules contraceptives ou les injections et les dispositifs intra-utérins. Les formes secondaires comprennent les condoms et les diaphragmes.
- Avant de commencer à prendre Absorica LD, vous devez effectuer deux tests de grossesse dans un laboratoire agréé. Les résultats des deux tests doivent montrer que vous n'êtes pas enceinte. Le premier test sera effectué une fois que votre médecin aura convenu que le traitement par Absorica LD pourrait vous convenir. Le second test doit être effectué dans les 11 jours suivant le début du traitement par Absorica LD.
- Vous devez attendre le deuxième ou le troisième jour de vos prochaines menstruations normales avant de commencer à prendre Absorica LD.

- Vous devrez passer un test de grossesse tous les mois pendant que vous prenez Absorica LD. Vous recevrez une prescription de 30 jours si ce test montre que vous n'êtes pas enceinte. Vous devrez passer un test supplémentaire un mois après l'arrêt de la prise d'Absorica LD.
- Cessez de prendre Absorica LD et communiquez immédiatement avec votre médecin si :
 - vous tombez enceinte pendant que vous prenez Absorica LD.
 - vous tombez enceinte au cours du premier mois après l'arrêt de votre traitement.
 - vous manquez vos menstruations.
 - vous avez des relations sexuelles sans utiliser de méthodes de contraception efficaces.

Discutez avec votre médecin du risque que votre bébé ait des malformations congénitales et si vous souhaitez poursuivre votre grossesse.

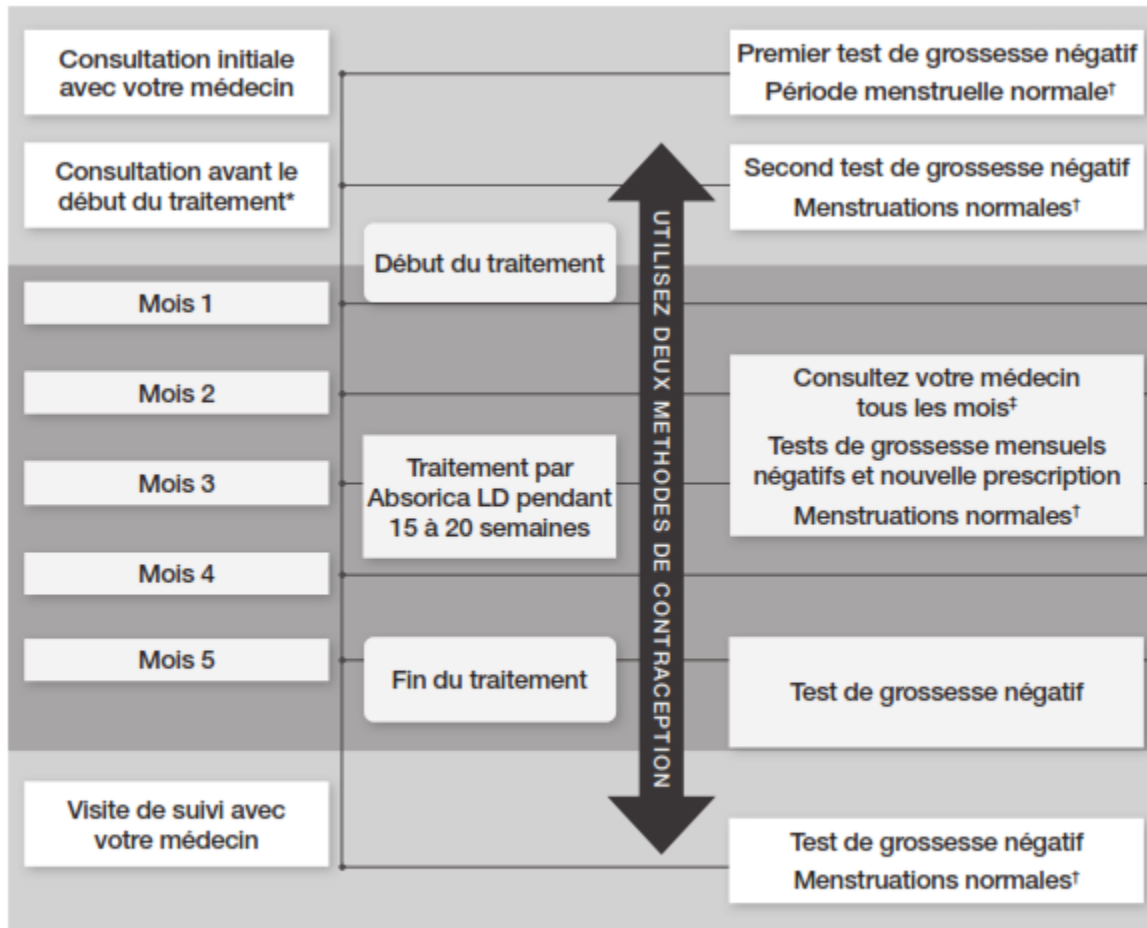
Avant de prendre Absorica LD, votre médecin vous conseillera à l'aide du programme Absorica LD C-A-R-E^{MC}. Ce dernier comprend ce qui suit :

- Des informations sur les risques d'Absorica LD
- Un dessin représentant un bébé déformé
- Une liste de contrôle des critères que vous devez remplir avant de recevoir Absorica LD
- Des informations détaillées sur les options de méthodes de contraception
- Un organigramme détaillant les étapes du programme d'Absorica LD C-A-R-E^{MC}
- Fiches mensuelles de rappel concernant la prévention de la grossesse
- Un consentement éclairé fourni par votre médecin que vous devez examiner et signer.

Des conseils confidentiels sur la contraception peuvent vous être offerts. Pour plus d'informations, veuillez contacter le service client de Sun Pharma Canada à l'adresse Med.InfoCanada@sunpharma.com, ou par téléphone au 1-833-388-0532.

Si on ne vous a pas conseillé d'utiliser le programme Absorica LD C-A-R-E^{MC}, veuillez contacter votre médecin pour plus d'informations.

Organigramme du programme Absorica LD C-A-R-E^{MC}



*Pour vous assurer d'utiliser deux méthodes de contraception fiables en même temps.

†En cas d'absence de menstruations, appelez immédiatement votre médecin

‡Pour s'assurer que vous utilisez deux méthodes de contraception fiables en même temps et pour détecter tout effet secondaire que vous pourriez avoir à la suite du traitement.

Patients masculins:

Absorica LD peut être sécrété dans le sperme. Les patients masculins doivent utiliser un condom ou éviter les relations sexuelles, afin d'empêcher la transmission d'Absorica LD à une partenaire féminine.

Tests et contrôles :

Restez sous la surveillance de votre médecin pendant que vous prenez Absorica LD. Vous devez consulter votre médecin régulièrement. Pour la plupart des patients, cela signifie consulter votre médecin tous les mois. Pour les patientes, un test de grossesse est nécessaire tous les mois et un mois après l'arrêt du traitement.

Votre médecin effectuera les tests suivants avant que vous ne commenciez à prendre Absorica LD, à un mois puis selon la décision de votre médecin :

- vérification des taux de lipides sanguins, y compris les taux de triglycérides
- vérification de la fonction hépatique
- vérification de la fonction rénale
- vérification du taux de sucre dans votre sang

Yeux :

Absorica LD peut modifier votre vision et votre capacité à conduire la nuit. Soyez prudent(e) lorsque vous conduisez un véhicule la nuit. Absorica LD peut assécher les yeux. Vous pouvez y remédier en utilisant une pommade oculaire lubrifiante ou des larmes artificielles. Discutez avec votre médecin de la façon de remédier à vos yeux secs. Vous devrez peut-être porter des lunettes pendant le traitement au lieu des verres de contact si vos yeux deviennent secs.

Cheveux :

Absorica LD peut provoquer la chute des cheveux. Cela peut persister après l'arrêt du traitement.

Peau :

- Votre acné peut s'aggraver lorsque vous commencez à prendre Absorica LD. Cela ne devrait durer que peu de temps. Discutez avec votre médecin si cela vous préoccupe.
- Vous ne devez pas subir d'interventions par produits chimiques sur votre peau, de dermabrasion ou de traitements au laser pendant que vous prenez Absorica LD. La raison est qu'Absorica LD peut augmenter vos risques de cicatrices sur la peau à la suite de ces procédures. Consultez votre médecin pour savoir quand vous pouvez subir des interventions esthétiques.
- Évitez l'utilisation de lampes artificielles ultraviolettes (UV) telles que celles utilisées dans les appareils de bronzage et protégez-vous de la lumière excessive du soleil. Absorica LD peut rendre votre peau plus sensible aux rayons UV. Si nécessaire, utilisez un écran solaire avec un facteur de protection élevé d'au moins SPF 15.
- Évitez l'utilisation d'agents exfoliants contre l'acné parce qu'ils peuvent irriter votre peau.
- Vous devez utiliser une crème hydratante pour la peau et un baume à lèvres pendant que vous prenez Absorica LD. En effet, Absorica LD peut assécher votre peau et vos lèvres.

Réactions cutanées graves :

Absorica LD peut provoquer des réactions cutanées graves telles que l'érythème polymorphe (EM), le syndrome de Stevens Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET). Celles-ci peuvent entraîner une hospitalisation, une invalidité ou la mort. Cessez de prendre Absorica LD et consultez immédiatement un médecin si vous présentez des symptômes de réaction cutanée grave. Ceux-ci comprennent une éruption cutanée rouge/violette grave, en

particulier si elle est associée à de la fièvre et à un malaise, des yeux rouges ou enflammés, des cloques, une desquamation de la peau, plusieurs lésions et plaies (en particulier dans la bouche, le nez, les yeux et les organes génitaux), et un gonflement du visage et de la langue.

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

Les éléments suivants peuvent interagir avec Absorica LD :

- Contraceptifs à faible dose (pilules contraceptives). Les pilules contraceptives à faible dose telles que les mini-pilules progestatives peuvent ne pas fonctionner pendant que vous prenez Absorica LD.
- Antibiotiques (tels que les tétracyclines; p. ex. la minocycline, la tétracycline) utilisés pour traiter les infections).
- Corticostéroïdes (tels que l'hydrocortisone, la prednisone, etc.) utilisés pour traiter les affections inflammatoires.
- Phénytoïne, utilisée pour les crises convulsives.
- Suppléments vitaminiques qui contiennent de la vitamine A.
- Millepertuis, utilisé pour traiter la dépression.

Comment prendre Absorica LD :

- Prenez toujours Absorica LD exactement comme votre médecin vous l'a indiqué.
- Il vous sera prescrit par un médecin qui sait utiliser en toute sécurité des produits comme Absorica LD. Il discutera avec vous des risques associés à Absorica LD.
- Vous devez signer le formulaire de consentement éclairé avant de commencer à prendre Absorica LD.
- Avalez les capsules entières avec un grand verre de liquide.
- Ne mâchez pas et n'ouvrez pas les capsules.
- Vous pouvez prendre Absorica LD avec ou sans nourriture.
- Consultez votre médecin si vous ne savez pas comment prendre Absorica LD.
- Vous devez rester sous la surveillance de votre médecin pendant que vous prenez Absorica LD.
- Ne remplacez pas Absorica LD par d'autres produits à base d'isotrétinoïne. Absorica LD est différent des autres produits à base d'isotrétinoïne.

Dose habituelle :

La dose que vous recevrez vous sera spécifique. Elle dépendra de votre poids et d'autres facteurs. Votre médecin vous prescrira la dose qui vous convient. Il vous dira quand prendre Absorica LD et pendant combien de temps. La plupart des patients prennent Absorica LD pendant 15 à 20 semaines. Votre médecin peut modifier votre dose pendant le traitement.

Surdosage :

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

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose d'Absorica LD, elle peut être prise plus tard le même jour. Ensuite, prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne doublez pas la dose.

Quels sont les effets secondaires possibles de l'utilisation d'Absorica LD?

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles que vous pourriez avoir en prenant Absorica LD. Si vous ressentez des effets secondaires non mentionnés ici, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

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

Vous pouvez ressentir les effets secondaires suivants pendant que vous prenez Absorica LD et même après avoir cessé d'en prendre : incapacité à avoir ou à maintenir une érection pendant les rapports sexuels, sécheresse du vagin ou de la vulve, diminution de l'intérêt pour les relations sexuelles, difficultés à atteindre l'orgasme, et perte de sensation ou picotements dans la région génitale.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Problèmes de santé mentale tels que la dépression ou la psychose (un trouble mental grave) : des changements d'humeur tels que la dépression, la tristesse ou les crises de larmes, la perte d'intérêt pour vos activités habituelles, des changements dans vos habitudes de sommeil normales, être plus irritable ou agressif(-ive) que d'habitude (par exemple, accès de colère, pensées de violence), perte d'appétit, fatigue inhabituelle, difficultés à se concentrer, retrait de la famille et des amis, pensées à s'enlever la vie (pensées suicidaires)			√
Problèmes au foie : nausées, vomissements, perte d'appétit, ne pas se sentir bien en général, fièvre, jaunissement de la peau et des yeux, selles de couleur claire, urine foncée			√
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur intense dans la partie supérieure de l'abdomen, diarrhée souvent accompagnée de nausées et vomissements			√
Problèmes intestinaux : fièvre, douleurs abdominales, diarrhée (généralement avec du sang et du mucus), perte de poids, saignements rectaux			√
Problèmes osseux et musculaires : douleurs osseuses ou articulaires, maux de dos ou difficulté à se déplacer, douleurs musculaires, surtout après un exercice intense, urine foncée qui est brune, rouge ou de couleur thé, une faiblesse musculaire avec ou sans douleur peut être signe de lésions musculaires graves, fracture d'un os			√
Réactions allergiques : urticaire, gonflement du visage ou de la bouche, difficulté à respirer, fièvre, éruption cutanée, plaques rouges, ecchymoses.			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Chez certains patients, une éruption cutanée peut être grave. Celles-ci comprennent : une conjonctivite (yeux rouges ou enflammés, comme un « œil rose »), une éruption cutanée accompagnée de fièvre, des cloques sur les jambes, les bras ou le visage et/ou des plaies dans la bouche, la gorge, le nez, les yeux ou si votre peau commence à peler.			
Hypertension intracrânienne bénigne (augmentation de la pression dans le cerveau) : maux de tête intenses, vision floue, étourdissements, nausées, vomissements, crises convulsives (convulsions) et accident vasculaire cérébral. Les symptômes d'un accident vasculaire cérébral comprennent un engourdissement soudain ou une faiblesse dans le bras, la jambe ou le visage, une difficulté d'élocution ou une perte d'équilibre.			√
Problèmes auditifs et visuels : modifications de votre audition ou bourdonnements aux oreilles, modification de votre vision surtout la nuit, diminution de la vision nocturne pouvant survenir soudainement chez certains patients (faites attention lorsque vous conduisez la nuit), sensation persistante de sécheresse oculaire. De plus, une certaine perte peut survenir dans la netteté de votre vision (acuité).			√
Problèmes cardiaques : douleurs thoraciques, palpitations, accident vasculaire cérébral, gonflement des jambes, crises convulsives (convulsions), troubles de l'élocution, problèmes de mouvement ou tout autre problème inhabituel grave, maladie thrombotique vasculaire (formation d'un caillot sanguin dans les vaisseaux sanguins)			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
pouvant survenir à la fois dans les artères et veines) : douleur dans une jambe (habituellement le mollet ou l'intérieur de la cuisse), gonflement de la jambe ou du bras, douleur thoracique, engourdissement ou faiblesse d'un côté du corps, changement soudain de votre état mental.			
Problèmes de grossesse pendant ou après le traitement : malformations congénitales, fausse couche, naissance prématurée ou décès du bébé.			√
Problèmes de glycémie : évanouissement, soif intense, uriner beaucoup, sensation de faiblesse.			√
Réactions cutanées graves telles que l'érythème polymorphe (EP), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET) : éruption cutanée rouge/violette sévère, fièvre ou malaise, yeux rouges ou enflammés, gonflement du visage et de la langue, cloques, peau qui pèle, lésions et plaies multiples, en particulier dans la bouche, le nez, les yeux et les organes génitaux.			√

Si vous avez un symptôme gênant ou un effet secondaire qui n'est pas mentionné ici ou devient suffisamment grave pour interférer avec vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signaler les effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada en :

- consultant la page Web sur la notification des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Contactez votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'informations sur la façon de gérer vos effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- **Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.**
- Conserver l'Absorica LD à température ambiante (15°C à 25°C) dans l'emballage d'origine. Protéger de la lumière.

Si vous voulez plus d'informations sur Absorica LD :

- Parlez-en à votre professionnel de la santé
- Trouvez la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé et qui comprend ces renseignements sur le médicament pour le patient en visitant le Site Web de Santé Canada : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>; le site du constructeur : www.sunpharma.com/canada, ou en composant le 1-844-924-0656.

Pour obtenir des renseignements sur le contrôle des naissances ou pour des conseils confidentiels, contactez le service à la clientèle de Sun Pharma Canada à l'adresse Med.InfoCanada@sunpharma.com, par téléphone au 1-833-388-0532, ou visitez le site web d'Absorica LD au www.AbsoricaLD.ca.

Cette notice a été préparée par Sun Pharmaceutical Industries Limited.
Importé et distribué par Sun Pharma Canada Inc., Brampton, ON L6T 1C1.

Dernière révision le 22 juin 2023

Absorica LD et C-A-R-E sont des marques de commerce de Sun Pharma ou de ses sociétés affiliées et filiales.

© 2023 Sun Pharma, ou ses filiales et sociétés affiliées. Tous droits réservés.