

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CURACNÉ 40 mg, capsule molle

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque capsule molle contient 40 mg d'isotretinoïne.

Excipient à effet notoire : 191,5 mg d'huile de soja raffinée par capsule molle.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle.

Chaque capsule de 40 mg se présente sous la forme d'une capsule en gélatine opaque de couleur brun orangé avec un contenu jaune orangé brillant, portant l'inscription « I40 » sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Acnés sévères (telles que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) résistantes à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique.

4.2. Posologie et mode d'administration

La prescription initiale de CURACNE est réservée aux spécialistes en dermatologie. La prescription peut être renouvelée par tout médecin.

L'isotrétinoïne doit être uniquement prescrite par ou sous la surveillance de médecins ayant l'expérience de l'utilisation des rétinoïdes systémiques dans le traitement de l'acné sévère ainsi qu'une parfaite connaissance des risques de l'isotrétinoïne et de la surveillance qu'elle impose.

Posologie

Adolescents, adultes et personnes âgées :

Le traitement par isotrétinoïne doit être débuté à la posologie de 0,5 mg/kg/jour.

La réponse thérapeutique à l'isotrétinoïne et certains des effets indésirables sont dose dépendants et varient d'un patient à l'autre. Cela nécessite un ajustement individuel de la dose au cours du traitement. Pour la plupart des patients, la dose se situe entre 0,5 et 1 mg/kg/jour.

Les taux de rémission prolongée et de rechute après une cure d'isotrétinoïne dépendent plus de la dose cumulée totale que de la durée de traitement ou de la posologie quotidienne. Il a été démontré que la poursuite du traitement au delà d'une dose cumulée de l'ordre de 120 à 150 mg/kg n'entraînait aucun bénéfice supplémentaire notable. La durée de traitement dépend de la dose quotidienne individuelle. Une cure de traitement d'une durée de 16 à 24 semaines suffit habituellement à atteindre la rémission.

Chez la majorité des patients, une guérison complète de l'acné est obtenue après une seule cure. En cas de rechute confirmée, une nouvelle cure d'isotrétinoïne peut être envisagée avec la même

posologie quotidienne et la même dose thérapeutique cumulée. Comme l'amélioration de l'acné peut se poursuivre jusqu'à 8 semaines après l'arrêt du traitement, une nouvelle cure avant la fin de ce délai ne doit pas être envisagée.

Patients en insuffisance rénale sévère

Chez les patients en insuffisance rénale sévère, le traitement doit être initié à une dose plus faible (ex : 10 mg/jour). La posologie sera ensuite augmentée progressivement, jusqu'à 1 mg/kg/jour, ou jusqu'à la dose maximale tolérée par le patient. (voir rubrique 4.4).

Patients intolérants

Chez les patients présentant une intolérance sévère à la dose recommandée, le traitement peut être poursuivi à une dose inférieure, exposant ainsi le patient à une plus longue durée et à un risque accru de rechute. Afin d'assurer la meilleure efficacité possible chez ces patients, le traitement doit normalement être poursuivi à la dose maximale tolérée.

Population pédiatrique

L'isotrétinoïne n'est pas indiquée dans le traitement de l'acné prépubertaire et n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 12 ans.

Méthode d'administration

Les capsules doivent être avalées au cours des repas, en une ou deux prises par jour.

4.3. Contre-indications

L'isotrétinoïne est contre-indiquée chez les femmes enceintes ou qui allaitent (voir rubrique 4.6).

L'isotrétinoïne est contre-indiquée chez les femmes en âge de procréer sauf si toutes les conditions du « Programme de Prévention de la Grossesse » sont remplies (voir rubrique 4.4).

L'isotrétinoïne est également contre-indiquée en cas de :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- allergie à l'huile d'arachide ou à l'huile de soja car CURACNÉ contient de l'huile de soja ;
- insuffisance hépatique ;
- hyperlipidémie ;
- hypervitaminose A ;
- association avec les tétracyclines (voir rubrique 4.5) ;
- prise concomitante de vitamine A (voir rubrique 4.5) ;
- prise concomitante d'autres rétinoïdes (acitrétine, alitrétinoïne) (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets tératogènes :

L'isotrétinoïne est un tératogène puissant, provoquant des anomalies congénitales graves, potentiellement létales chez l'enfant à naître après exposition pendant la grossesse.

L'isotrétinoïne ne doit jamais être utilisée :

- chez les femmes enceintes ;
- chez les femmes en âge de procréer sauf si toutes les conditions du « Programme de Prévention de la Grossesse » sont remplies.

Programme de Prévention de la Grossesse

Information des patientes :

L'isotrétinoïne est **contre-indiquée** chez les femmes en âge de procréer, sauf lorsque sont réunies toutes les conditions suivantes, énoncées dans le « Programme de Prévention de la Grossesse » :

- la patiente présente un acné sévère (telle que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'induire des cicatrices définitives) résistante à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique (voir rubrique 4.1) ;
- elle comprend le risque tératogène ;
- elle comprend la nécessité d'un suivi rigoureux chaque mois ;
- elle comprend et accepte la nécessité d'une contraception efficace, ininterrompue, débutant 4 semaines avant le début du traitement, se poursuivant pendant toute la durée du traitement et se prolongeant 4 semaines après la fin du traitement. Au moins une et préférentiellement deux méthodes complémentaires de contraception incluant une méthode mécanique, sont nécessaires ;
- même en cas d'aménorrhée, la patiente doit suivre toutes les mesures relatives à une contraception efficace ;
- elle doit être en mesure d'appliquer les mesures de contraception efficaces qui lui sont prescrites ;
- elle est informée et comprend les conséquences potentielles d'une éventuelle grossesse et la nécessité de consulter rapidement s'il existe un risque de grossesse ;
- elle comprend la nécessité et accepte de faire un test de grossesse plasmatique avant le début du traitement, toutes les 4 semaines pendant le traitement et 5 semaines après la fin du traitement ;
- elle reconnaît avoir compris les risques et les précautions nécessaires liés à l'utilisation de l'isotrétinoïne.

Ces conditions concernent également les femmes en âge de procréer qui déclarent n'avoir aucune activité sexuelle.

Le prescripteur doit s'assurer que :

- la patiente répond aux conditions du « Programme de Prévention de la Grossesse » énumérées ci-dessus, incluant la confirmation qu'elle possède un niveau de compréhension adéquat ;
- la patiente a pris connaissance des conditions indiquées ci-dessus ;
- la patiente a utilisé au moins une et préférentiellement deux méthodes de contraception efficaces incluant une méthode mécanique, au minimum 4 semaines avant le début du traitement et qu'elle poursuit cette contraception pendant toute la durée du traitement et au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement ;
- les tests de grossesse plasmatiques doivent être négatifs avant, pendant et 5 semaines après la fin du traitement. Les dates et les résultats des tests de grossesse doivent être consignés dans le dossier de la patiente.

Contraception

Les patientes doivent recevoir une information exhaustive sur la prévention de la grossesse et être adressées à un spécialiste pour un conseil contraceptif si elles n'utilisent pas une contraception efficace. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser au moins une méthode de contraception efficace, et ce pendant au moins 4 semaines avant l'initiation du traitement, pendant toute sa durée et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du traitement par isotrétinoïne.

Préférentiellement, la patiente doit utiliser 2 méthodes complémentaires de contraception, incluant une méthode mécanique (préservatifs).

Tests de grossesse

Des tests de grossesse plasmatiques ayant une sensibilité minimale de 25 mUI/mL doivent être effectués sous la responsabilité d'un médecin chez les patientes en âge de procréer dans les 3 premiers jours du cycle menstruel, selon le schéma décrit ci-dessous. Cette exigence inclut les femmes en âges de procréer qui pratiquent une abstinence sexuelle absolue et permanente.

Avant de débiter le traitement

Afin d'exclure toute grossesse éventuelle avant de débiter une contraception, un premier test de grossesse médicalement supervisé doit être réalisé. En l'absence de cycles menstruels réguliers, la chronologie de ce test de grossesse doit refléter l'activité sexuelle de la patiente, c'est à dire qu'il doit

être effectué environ trois semaines après son dernier rapport sexuel non protégé. Le prescripteur doit fournir à sa patiente une information complète sur la contraception.

Un test de grossesse plasmatique médicalement supervisé doit être effectué lors de la visite de prescription initiale d'isotrétinoïne, ou dans les trois jours qui précèdent cette visite, une fois que la patiente a utilisé une contraception efficace pendant au moins 4 semaines. L'objectif de ce test est de confirmer que la patiente n'est pas enceinte quand elle débute le traitement par isotrétinoïne.

Consultations de suivi

Un test de grossesse plasmatique médicalement supervisé doit être effectué toutes les 4 semaines. Ces tests de grossesse doivent être effectués le jour de la visite ou dans les 3 jours précédents. Par conséquent, des consultations de suivi doivent être programmées tous les 28 jours.

Fin du traitement

Un dernier test de grossesse médicalement supervisé doit être effectué cinq semaines après l'arrêt du traitement pour exclure une grossesse.

Restrictions de prescription et de délivrance

Chez les femmes en âge de procréer, la prescription d'isotrétinoïne doit être limitée à 4 semaines de traitement ; la poursuite du traitement nécessite une nouvelle prescription. Dans les conditions idéales, le test de grossesse, la prescription et la délivrance d'isotrétinoïne devraient être réalisées le même jour. La délivrance de l'isotrétinoïne doit avoir lieu dans les 7 jours au maximum suivant sa prescription.

Patients de sexe masculin

Les données disponibles suggèrent que le niveau d'exposition maternelle à partir du sperme des patients sous isotrétinoïne n'est pas suffisamment important pour être associé aux effets tératogènes de l'isotrétinoïne. Il faut rappeler aux patients de sexe masculin qu'ils ne doivent en aucun cas donner ce médicament à d'autres personnes, en particulier de sexe féminin.

Précautions supplémentaires

Les patients doivent être avertis qu'ils ne devront jamais donner ce médicament à une personne de leur entourage, et qu'ils doivent rapporter toutes les capsules non utilisées à leur pharmacien à la fin du traitement.

Les patients ne doivent pas effectuer de don de sang durant le traitement par isotrétinoïne ni au cours des 4 semaines suivant son arrêt, en raison de la présence d'isotrétinoïne dans le sang, des risques de contamination éventuelle de femmes enceintes et du risque potentiel pour le fœtus.

Documents d'aide à la prescription

Afin d'aider les prescripteurs, les pharmaciens et les patientes à éviter l'exposition de fœtus à l'isotrétinoïne, le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché leur fournira des brochures explicatives destinées à renforcer les mises en garde liées à la tératogénicité de l'isotrétinoïne, à informer sur les méthodes contraceptives et à insister sur la nécessité des tests de grossesse.

Les prescripteurs doivent fournir une information complète concernant le risque tératogène de l'isotrétinoïne et les mesures strictes de prévention de la grossesse comme énoncés dans le « Programme de Prévention de la Grossesse » à tous les patients, aussi bien les femmes en âge de procréer que les hommes.

Troubles psychiatriques

Des cas de dépression, dépression aggravée, d'anxiété, de tendance agressive, de changement d'humeur, de symptômes psychotiques, et de très rares cas d'idées suicidaires, de tentatives de

suicide et de suicides ont été rapportés chez des patients traités par isotrétinoïne (voir rubrique 4.8). Une attention particulière doit être portée aux patients présentant des antécédents de dépression et une surveillance des éventuels signes de dépression doit être effectuée chez tous les patients avec recours à un traitement approprié si nécessaire. L'interruption de l'isotrétinoïne peut cependant être insuffisante pour maîtriser les symptômes et un bilan psychiatrique ou psychologique complémentaire peut alors être nécessaire.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

Une exacerbation aiguë de l'acné est parfois observée en début de traitement ; elle s'amenuise avec la poursuite du traitement habituellement en 7 à 10 jours sans qu'il soit nécessaire d'ajuster les doses.

L'exposition intense au soleil ou aux rayons UV doit être évitée. Dans le cas contraire, il faut utiliser une crème solaire à haut coefficient de protection (SPF supérieur ou égal à 15).

Les dermabrasions chimiques agressives et le traitement par lasers dermatologiques doivent être évités au cours du traitement par isotrétinoïne, ainsi que durant les 5 à 6 mois qui suivent son arrêt en raison du risque de cicatrices hypertrophiques dans des zones atypiques et plus rarement du risque d'hyper- ou d'hypo-pigmentation post-inflammatoire au niveau des zones traitées. L'épilation à la cire doit être évitée pendant le traitement par isotrétinoïne et au moins 6 mois après son arrêt en raison d'un risque de décollement épidermique.

L'application de kératolytiques locaux ou d'antiacnéiques exfoliants doit être évitée pendant le traitement en raison d'un risque accru d'irritation locale.

Il est recommandé d'appliquer régulièrement des crèmes hydratantes ainsi qu'un baume labial dès le début du traitement pour lutter contre la sécheresse cutanée et labiale induite par l'isotrétinoïne.

Des cas de réactions cutanées sévères (tels que érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) ont été rapportés chez des patients traités par isotrétinoïne. Ces réactions étant difficiles à distinguer des autres réactions cutanées pouvant survenir (voir rubrique 4.8), les patients doivent être avertis des signes et des symptômes, et être étroitement surveillés pour des réactions cutanées sévères. Si une réaction cutanée sévère est suspectée, le traitement par isotrétinoïne doit être interrompu.

Troubles oculaires

Sécheresse oculaire, opacités cornéennes, diminution de la vision nocturne et kératites disparaissent généralement après l'arrêt du traitement. La sécheresse oculaire peut être prévenue par l'application d'une pommade ophtalmique lubrifiante ou de larmes artificielles. Une intolérance au port des lentilles de contact peut nécessiter le recours aux lunettes pendant la durée du traitement.

Une diminution de la vision nocturne a également été observée, d'installation brutale chez certains patients (voir rubrique 4.7). Les patients souffrant de troubles de la vision doivent être orientés vers une consultation spécialisée en ophtalmologie. L'arrêt de l'isotrétinoïne est parfois nécessaire.

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Des myalgies, des arthralgies et une élévation du taux de créatine phosphokinase sérique (CPK) ont été observées chez des patients traités par isotrétinoïne, notamment en cas d'activité physique intense (voir rubrique 4.8).

Des altérations squelettiques telles que soudure prématurée des cartilages de conjugaison, hyperostoses et calcifications tendineuses ou ligamentaires sont survenues après administration de très fortes doses d'isotrétinoïne durant plusieurs années, en traitement de troubles de kératinisation. Les posologies quotidiennes, les durées de traitement et les doses cumulées dépassaient très largement chez ces patients celles habituellement recommandées dans le traitement de l'acné.

Hypertension intra-crânienne bénigne

Des cas d'hypertension intracrânienne bénigne ont été observés chez des patients traités par isotrétinoïne. Certains sont survenus lors de l'utilisation concomitante de tétracyclines (voir rubriques

4.3 et 4.5). Les manifestations de l'hypertension intracrânienne bénigne comportent des céphalées, des nausées et des vomissements, des troubles visuels et un œdème papillaire. Le diagnostic d'hypertension intracrânienne bénigne impose l'interruption immédiate de l'isotrétinoïne.

Troubles hépato-biliaires

Les enzymes hépatiques doivent être contrôlés avant et un mois après le début du traitement, puis tous les trois mois, sauf lorsque des circonstances médicales particulières justifient des contrôles plus fréquents. Des élévations transitoires et réversibles des transaminases hépatiques ont été observées. Très souvent, cette augmentation reste dans les limites de la normale et les taux regagnent leurs valeurs préthérapeutiques malgré la poursuite du traitement. Toutefois, en cas d'élévation significative et persistante des transaminases, une réduction de posologie voire une interruption de l'isotrétinoïne, doivent parfois être envisagées.

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale n'influence pas la pharmacocinétique de l'isotrétinoïne. Le médicament peut donc être prescrit aux patients insuffisants rénaux. Toutefois, il est recommandé de débiter le traitement à faible dose et d'augmenter progressivement jusqu'à la posologie maximum tolérable (voir rubrique 4.2).

Troubles du métabolisme lipidique

Les lipides sanguins doivent être contrôlés (à jeun) avant et un mois après le début du traitement, et par la suite tous les trois mois, sauf si une surveillance plus rapprochée est indiquée. Une élévation des taux de lipides sanguins peut être observée. Elle régresse habituellement après réduction des doses ou arrêt du traitement ; des mesures diététiques peuvent également être utiles.

Le traitement par isotrétinoïne peut entraîner une élévation des triglycérides sériques. Il doit être interrompu lorsqu'une hypertriglycémie ne peut pas être contrôlée à un niveau acceptable, ou en cas de survenue de signes de pancréatite (voir rubrique 4.8). Des taux de triglycérides supérieurs à 800 mg/dL (ou 9 mmol/L) peuvent être associés à des pancréatites aiguës, parfois fatales.

Troubles gastro-intestinaux

Le traitement par isotrétinoïne a été associé à des poussées de maladies inflammatoires digestives, notamment des iléites régionales, chez des patients sans antécédents digestifs. L'isotrétinoïne doit être immédiatement interrompue chez les patients présentant une diarrhée sévère (hémorragique).

Réactions allergiques

Exceptionnellement des réactions anaphylactiques ont été rapportées, parfois après exposition préalable aux rétinoïdes topiques. Des réactions cutanées allergiques sont rarement signalées. Des cas de vascularites allergiques sévères, souvent avec purpura (ecchymotique ou pétechial) des extrémités et manifestations systémiques, ont été rapportés. Les réactions allergiques sévères nécessitent l'interruption du traitement et une surveillance étroite.

Patients à haut risque

Une surveillance plus fréquente des taux de lipides sanguins, et/ou de la glycémie est nécessaire chez certains patients à haut risque (diabète, obésité, alcoolisme ou troubles du métabolisme lipidique). Une élévation de la glycémie à jeun a été observée, et de nouveaux cas de diabète sont apparus durant le traitement par isotrétinoïne.

Excipient

Ce médicament contient de l'huile de soja et peut provoquer des réactions d'hypersensibilité (urticaire, choc anaphylactique).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations contre-indiquées :

+ Vitamine A

Risque de symptômes évocateurs d'une hypervitaminose A.

+ Autres rétinoïdes (acitrétine, alitrétinoïne)

Risque de symptômes évocateurs d'une hypervitaminose A.

+ Cyclines

Risque d'hypertension intra-cranienne.

Autres interactions :

L'application concomitante de kératolytiques locaux ou d'antiacnéiques exfoliants doit être évitée pendant le traitement par isotrétinoïne en raison d'un risque accru d'irritation locale (voir rubrique 4.4).

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

La grossesse est une contre-indication absolue au traitement par isotrétinoïne (voir rubrique 4.3 « Contre-indications »). La survenue, en dépit des mesures contraceptives, d'une grossesse au cours d'un traitement par isotrétinoïne ou dans le mois qui suit son arrêt, comporte un risque très élevé de malformations majeures et graves chez le fœtus.

Les malformations fœtales associées au traitement par isotrétinoïne comportent des anomalies du système nerveux central (hydrocéphalie, malformations ou anomalies cérébelleuses, microcéphalie), des dysmorphies faciales, des fentes palatines, des anomalies de l'oreille externe (absence d'oreille externe, conduit auditif externe petit ou absent), des anomalies oculaires (microphthalmie), cardio-vasculaires (anomalies cono-trunciales telles que tétralogie de Fallot, transposition des gros vaisseaux, communications interventriculaires), des anomalies du thymus et des glandes parathyroïdes. Il existe également une augmentation du risque d'avortement spontané.

En cas de survenue de grossesse chez une femme traitée par l'isotrétinoïne, le traitement doit être interrompu et la patiente doit être adressée à un médecin spécialiste ou compétent en tératologie pour évaluation et conseil.

Femmes en âge de procréer / Contraception :

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser au moins une méthode de contraception efficace, et ce pendant au moins 4 semaines avant l'initiation du traitement, pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 4 semaines après la fin du traitement par isotrétinoïne (voir rubrique 4.4).

De préférence, la patiente doit utiliser 2 méthodes de contraception complémentaires, incluant une méthode mécanique (préservatifs).

Allaitement

Etant une molécule hautement lipophile, l'isotrétinoïne passe très probablement dans le lait maternel. Compte tenu des effets secondaires potentiels chez la mère et l'enfant exposés, l'isotrétinoïne est donc contre-indiquée au cours de l'allaitement.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Une baisse de la vision nocturne a été observée dans certains cas au cours du traitement par isotrétinoïne ; dans de rares cas elle persiste après l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.4 et 4.8). Cet effet indésirable pouvant apparaître brutalement, les patients doivent être informés de ce risque potentiel qui impose la plus grande prudence en cas de conduite de véhicule ou d'utilisation de machines.

Des cas de somnolence, vertiges et troubles visuels ont été très rarement rapportés. Les patients présentant ces effets doivent être avertis de ne pas conduire un véhicule, utiliser une machine ou participer à une activité qui pourrait les exposer ou exposer d'autres personnes à un risque.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors du traitement par isotrétinoïne sont une sécheresse des muqueuses, notamment labiale (chéilite), nasale (épistaxis) et oculaire (conjonctivite) ; et une sécheresse de la peau. Ces effets indésirables, ainsi que certains autres, sont dose-dépendants. D'une manière générale, la plupart des effets indésirables sont réversibles après diminution de la posologie ou interruption du traitement ; certains cependant persistent après l'arrêt du traitement.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont listés ci-dessous selon la base de données MedDRA et par Classes de Systèmes d'Organes et par fréquence. Les fréquences sont définies en utilisant la classification suivante : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$; $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$; $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<u>Infections :</u> Très rare	Infection bactérienne (cutanéomuqueuse) à germes Gram positif.
<u>Troubles de la circulation sanguine et lymphatique :</u> Très fréquent Fréquent Très rare	Anémie, Augmentation de la vitesse de sédimentation, Thrombopénie, Thrombocythémie. Neutropénie. Lymphoadénopathies.
<u>Troubles du système immunitaire :</u> Rare	Réactions allergiques cutanées, Réactions anaphylactiques, Hypersensibilité.
<u>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</u> Très rare	Diabète, Hyperuricémie.
<u>Troubles psychiatriques :</u> Rare Très rare	Dépression, dépression aggravée, tendance agressive, anxiété et changements d'humeur. Troubles du comportement, manifestations psychotiques, idées suicidaires, tentative de suicide, suicide.
<u>Troubles du système nerveux :</u> Fréquent Très rare	Céphalées. Hypertension intracrânienne bénigne, Convulsions, Somnolence, Vertiges.

<u>Troubles oculaires :</u> Très fréquent Très rare	Blépharite, Conjonctivite, Sécheresse oculaire, Irritation oculaire. Vision floue, Troubles visuels, Cataracte, Achromatopsie (altération de la vision des couleurs), Intolérance au port des lentilles de contact, Opacités cornéennes, Baisse de la vision nocturne, Kératite, Oedème papillaire (témoignant d'une hypertension intracrânienne bénigne), Photophobie.
<u>Troubles de l'oreille et du conduit auditif :</u> Très rare	Baisse de l'acuité auditive.
<u>Troubles vasculaires :</u> Très rare	Vascularite (par exemple maladie de Wegener, vascularite allergique).
<u>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :</u> Fréquent Très rare	Epistaxis, Sécheresse nasale, Rhinopharyngite. Bronchospasme (en particulier chez les patients asthmatiques), Voix enrouée.
<u>Troubles gastrointestinaux :</u> Très rare	Colite, Iléite, Sécheresse de la gorge, Hémorragie digestive, Diarrhée sanglante et maladie inflammatoire digestive, Nausées, Pancréatite (voir rubrique 4.4).
<u>Troubles hépato-biliaires :</u> Très fréquent Très rare	Elévation des transaminases (voir rubrique 4.4). Hépatite.
<u>Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :</u> Très fréquent Rare Très rare Fréquence indéterminée	Chéilite, Dermite, Sécheresse de la peau, Desquamation localisée, prurit, Eruption érythémateuse, Fragilité cutanée (lésions dues aux frottements). Alopécie. Acné fulminans, Aggravation de l'acné, Erythème (facial), Exanthème, anomalies de la texture des cheveux, Hirsutisme, Dystrophies unguéales, Péri-onyx, Réactions de photosensibilité, Botriomycome, Hyperpigmentation, Hyperhidrose. Erythème polymorphe, Syndrome de Stevens-Johnson, Nécrolyse épidermique toxique.
<u>Effets musculosquelettiques et du tissu conjonctif :</u> Très fréquent Très rare	Arthralgies, Myalgies, Douleurs dorsales (notamment chez les adolescents). Arthrites, Calcifications (ligaments et tendons), Soudure prématurée des épiphyses, Exostoses (hyperostose), Réduction de la densité osseuse, Tendinites, Rhabdomyolyse.

Troubles rénaux et urinaires : Très rare	Glomérulonéphrite.
Troubles généraux et accidents liés au site d'administration : Très rare	Formation accrue de tissus granulomateux, Malaise.
Investigations : Très fréquent Fréquent Très rare	Elévation des triglycérides sanguins, Diminution des HDL circulantes. Elévation du cholestérol sanguin, Elévation de la glycémie, Hématurie, Protéinurie. Augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase.

L'incidence des événements indésirables a été calculée à partir de données d'études cliniques poolées ayant inclus 824 patients et à partir de données post-marketing.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

L'isotrétinoïne est un dérivé de la vitamine A. Bien que sa toxicité aiguë soit faible, des signes d'hypervitaminose A pourraient survenir en cas de surdosage accidentel. Les symptômes d'hypervitaminose A comportent des céphalées intenses, des nausées ou vomissements, une somnolence, une irritabilité et un prurit. Les symptômes d'un surdosage accidentel ou intentionnel d'isotrétinoïne seraient probablement comparables ; on peut s'attendre à ce qu'ils soient réversibles et spontanément résolutifs.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : préparations antiacnéiques à usage systémique
Code ATC : D10BA01

Mécanisme d'action

L'isotrétinoïne est un stéréo-isomère de l'acide tout-trans rétinoïque (trétinoïne). Le mécanisme d'action exact de l'isotrétinoïne n'est pas encore précisément élucidé, mais il a été établi que l'amélioration observée dans le tableau clinique de l'acné sévère est associée à une suppression de l'activité des glandes sébacées et à une diminution histologiquement prouvée de la taille de ces glandes. De plus, il a été démontré que l'isotrétinoïne exerçait un effet anti-inflammatoire au niveau du derme.

Effets

La constitution des comédons et éventuellement des lésions inflammatoires de l'acné passe par plusieurs étapes, dont une hyperkératinisation de l'épithélium du follicule pilosébacé puis une

obstruction de l'infundibulum pileux avec rétention de kératine et un excès de sébum. L'isotrétinoïne inhibe la prolifération des sébocytes et semble favoriser leur dé-différenciation en kératinocytes ; elle réduit donc la production de sébum, qui est le substrat essentiel à la croissance de *Propionibacterium acnes*, et de ce fait diminue la colonisation du canal pileux par cette bactérie.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption digestive de l'isotrétinoïne est variable, proportionnelle à la posologie pour les doses thérapeutiques. Sa biodisponibilité absolue n'a pas été mesurée car le médicament n'est pas disponible pour la voie intraveineuse chez l'homme. Toutefois, l'extrapolation des résultats obtenus chez le chien suggère une biodisponibilité systémique variable et plutôt faible. Lorsque l'isotrétinoïne est prise au cours des repas, sa biodisponibilité est deux fois plus élevée qu'à jeun.

Distribution

L'isotrétinoïne est fortement liée aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine (99,9%). Le volume de distribution d'isotrétinoïne chez l'homme n'a pas été déterminé, car l'isotrétinoïne n'est pas disponible sous forme intraveineuse pour l'homme. Peu d'informations sont disponibles concernant la distribution tissulaire de l'isotrétinoïne chez l'homme. Les concentrations d'isotrétinoïne dans l'épiderme représentent seulement la moitié des concentrations sériques. Les concentrations plasmatiques de l'isotrétinoïne sont approximativement 1,7 fois celles retrouvées dans le sang, en raison de la faible pénétration de l'isotrétinoïne dans les globules rouges.

Biotransformation

Après administration orale d'isotrétinoïne, trois métabolites principaux ont été identifiés dans le plasma : la 4-oxoisotrétinoïne, la trétinoïne (acide tout-trans rétinoïque) et la 4-oxotrétinoïne. Ces métabolites ont montré une activité biologique dans plusieurs tests *in vitro*. Un essai thérapeutique avec administration de 4-oxoisotrétinoïne a confirmé l'importante contribution de cette molécule à l'efficacité thérapeutique de l'isotrétinoïne (réduction du taux d'excrétion sébacée malgré l'absence de modification des taux sanguins d'isotrétinoïne et de trétinoïne). D'autres métabolites mineurs comprennent des dérivés glycuco-conjugués. La 4-oxoisotrétinoïne est le métabolite majoritaire. A l'état d'équilibre, la concentration plasmatique de ce métabolite est de 2,5 fois supérieure à celle de la molécule mère.

La transformation de l'isotrétinoïne en trétinoïne (acide tout-trans rétinoïque) étant une réaction réversible (interconversion), le métabolisme de la trétinoïne est par conséquent lié avec celui de l'isotrétinoïne. On estime que 20 à 30% de la dose d'isotrétinoïne est métabolisée par isomérisation.

La circulation entérohépatique peut jouer un rôle significatif dans la pharmacocinétique d'isotrétinoïne chez l'homme. Des études du métabolisme *in vitro* ont montré que plusieurs enzymes CYP sont impliquées dans le métabolisme de l'isotrétinoïne en 4-oxo-isotrétinoïne et en trétinoïne. Aucun isomère ne semble avoir un rôle prédominant. L'isotrétinoïne et ses métabolites n'ont pas d'influence significative sur l'activité CYP.

Élimination

Après administration orale d'isotrétinoïne marquée, des quantités approximativement équivalentes sont retrouvées dans les urines et dans les fèces. Après une administration orale d'isotrétinoïne à des patients atteints d'acné, la demi-vie d'élimination de la substance inchangée est en moyenne de 19 heures. La demi-vie de la 4-oxo-isotrétinoïne est plus longue, avec une moyenne de 29 heures.

L'isotrétinoïne est présente dans l'organisme à l'état physiologique et le retour à des concentrations endogènes de rétinoïdes est atteint environ deux semaines après l'arrêt du traitement par isotrétinoïne.

Pharmacocinétique dans des situations cliniques particulières

L'isotrétinoïne étant contre-indiquée chez les insuffisants hépatiques, peu de données sont disponibles sur la cinétique du médicament dans cette population de patients. L'insuffisance rénale ne réduit pas significativement la clairance plasmatique de l'isotrétinoïne ou de la 4-oxo-isotrétinoïne.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë d'une dose orale d'isotrétinoïne a été déterminée chez plusieurs espèces animales. La DL50 est d'environ 2000 mg/kg chez le lapin, 3000 mg/kg chez la souris et plus de 4000 mg/kg chez le rat.

Toxicité chronique

Les effets de l'administration prolongée d'isotrétinoïne à des rats pendant plus de deux ans (aux posologies de 2, 8 et 32 mg/kg/jour) consistaient en une chute partielle de poils et une augmentation des triglycérides plasmatiques dans le groupe traité à forte posologie. Le spectre des effets secondaires de l'isotrétinoïne chez les rongeurs ressemble étroitement à celui de la vitamine A, mais sans les calcifications massives observées avec la vitamine A chez le rat. Les altérations hépatocytaires observées avec la vitamine A n'ont pas été observées avec l'isotrétinoïne.

Tous les effets secondaires évocateurs d'hypervitaminose A ont été spontanément réversibles après interruption de l'isotrétinoïne. Même l'altération de l'état général observée chez certains animaux a largement régressé en 1 à 2 semaines.

Tératogénicité

Comme d'autres dérivés de la vitamine A, l'isotrétinoïne a démontré chez l'animal des propriétés tératogènes et embryotoxiques.

Il est fondamental de tenir compte du caractère tératogène de l'isotrétinoïne avant d'envisager la prescription de ce médicament à une femme en âge de procréer (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.6).

Fertilité

Aux doses thérapeutiques, l'isotrétinoïne n'affecte pas le nombre, ni la mobilité ni la morphologie des spermatozoïdes ; la prise d'isotrétinoïne par un homme n'affecte pas le développement embryonnaire.

Mutagénicité

L'isotrétinoïne n'a pas montré chez l'animal d'effets mutagènes *in vitro* ni d'effets carcinogènes *in vivo*.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Huile de soja raffinée
Huile végétale hydrogénée
Cire d'abeille jaune.

Composition de l'enveloppe de la capsule : gélatine, glycérol, eau purifiée, oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171) à 25% dans du glycérol.

Composition de l'encre noire : alcool SDA 35, propylène glycol, oxyde de fer noir, acétate phtalate de polyvinyle, eau, alcool isopropylique, polyéthylène glycol, hydroxyde d'ammonium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas +25°C.

Conserver dans l'emballage d'origine. Maintenir l'emballage bien fermé pour protéger de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 capsules sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

A la fin du traitement les patients et les patientes devront rapporter les capsules non utilisées à leur pharmacien.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE

45, place Abel Gance

92100 BOULOGNE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 367 603-4 ou 34009 367 603 4 9 : 30 capsules sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

18.01.2005 / 18.01.2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

21.08.2015

11. DOSIMETRIE

Sans objet

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Prescription initiale réservée aux spécialistes en dermatologie. Renouvellement non restreint.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Pour les femmes en âge de procréer (voir Programme de Prévention de la Grossesse) :

- la prescription nécessite préalablement le recueil de l'accord de soins et de contraception de la patiente et la remise d'un carnet-patient complété ;
- la prescription est limitée à un mois de traitement dont la poursuite nécessite une nouvelle prescription ; elle est subordonnée à l'obtention d'un résultat négatif de test de grossesse, qui doit être réalisé tous les mois, dans les 3 jours précédant la prescription ; la date et le résultat du test de grossesse doivent être mentionnés dans le carnet-patient ;
- la délivrance doit être effectuée au plus tard 7 jours après la prescription ;
- la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que toutes les mentions obligatoires suivantes figurent dans le carnet patiente :
 - lors de la première prescription :
 - Signature de l'accord de soins et de contraception
 - Mise en place d'au moins une méthode de contraception efficace depuis au moins un mois
 - Evaluation du niveau de compréhension de la patiente
 - Date du test de grossesse (hCG plasmatiques)
 - lors des prescriptions suivantes :
 - Poursuite d'une contraception efficace
 - Evaluation du niveau de compréhension de la patiente
 - Date du test de grossesse (hCG plasmatiques)
- La date de délivrance doit être mentionnée dans le carnet-patient.