

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Isotiorga 10 mg capsules molles

Isotiorga 20 mg capsules molles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Isotiorga 10 mg : chaque capsule molle contient 10 mg d'isotrétinoïne.

Isotiorga 20 mg : chaque capsule molle contient 20 mg d'isotrétinoïne.

Excipients à effet notoire :

Chaque capsule molle de 10 mg contient :

- environ 147 mg d'huile de soja (huile de soja raffinée, huile de soja hydrogénée et huile végétale hydrogénée [huile de soja de type II]) ;
- jusqu'à 5 mg de sorbitol ;
- moins de 1 mg de rouge ponceau 4R (E-124).

Chaque capsule molle de 20 mg contient :

- environ 294 mg d'huile de soja (huile de soja raffinée, huile de soja hydrogénée et huile végétale hydrogénée [huile de soja de type II]) ;
- jusqu'à 7 mg de sorbitol ;
- moins de 1 mg de jaune soleil FCF (E-110).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle.

Isotiorga 10 mg : capsules molles ovales, violettes et de taille 3. La longueur de la capsule est d'environ 11,1 mm et sa largeur est d'environ 6,8 mm.

Isotiorga 20 mg : capsules molles ovales, de couleur blanc cassé à crème et de taille 6. La longueur de la capsule est d'environ 13,8 mm et sa largeur est d'environ 8,1 mm.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Formes sévères d'acné (telles que l'acné nodulaire ou l'acné conglobata, ou l'acné à risque de cicatrices permanentes) résistantes à des cures appropriées de traitement standard avec des antibactériens systémiques et un traitement topique.

Ce médicament est indiqué chez les adultes, y compris les adolescents et les personnes âgées.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Isotiorga ne doit être prescrit que par ou sous la supervision d'un médecin spécialiste de l'utilisation des rétinoïdes systémiques dans le traitement de l'acné sévère et comprenant parfaitement les risques liés au traitement par isotrétinoïne et les exigences en matière de surveillance.

Les capsules doivent être prises au cours d'un repas une ou deux fois par jour.

Population pédiatrique

Isotiorga ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'acné prépubertaire et n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans en raison de l'absence de données relatives à son efficacité et à sa sécurité.

Adultes, dont adolescents et personnes âgées

Le traitement par isotrétinoïne doit être instauré à la dose de 0,5 mg/kg par 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 posologie au cours du traitement. Pour la plupart des patients, la dose est comprise entre 0,5 et 1,0 mg/kg par jour.

Les taux de rémission à long terme et de rechute sont plus étroitement liés à la dose totale administrée qu'à la durée du traitement ou à la dose quotidienne. Il a été démontré qu'aucun bénéfice supplémentaire important n'est attendu au-delà d'une dose de traitement cumulée de 120 à 150 mg/kg. La durée du traitement dépendra de la dose quotidienne individuelle. Une cure de traitement de 16 à 24 semaines suffit normalement à atteindre la rémission.

Chez la majorité des patients, une seule cure de traitement permet d'arriver à une disparition complète de l'acné. En cas de rechute confirmée, une nouvelle cure de traitement par isotrétinoïne peut être envisagée en utilisant la même dose quotidienne et la même dose de traitement cumulée. Dans la mesure où l'amélioration de l'acné peut se poursuivre jusqu'à 8 semaines après l'arrêt du traitement, une nouvelle cure ne peut être envisagée qu'après la fin de ce délai.

Patients présentant une insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, le traitement doit être instauré à une dose plus faible (p. ex. 10 mg/jour). La dose doit ensuite être augmentée jusqu'à 1 mg/kg/jour ou jusqu'à ce que le patient reçoive la dose maximale tolérée (voir rubrique 4.4).

Patients présentant une intolérance

Chez les patients présentant une intolérance sévère à la dose recommandée, le traitement peut être poursuivi à une dose plus faible, exposant le patient à un traitement plus long et à un risque accru de récurrence. Afin d'arriver à la meilleure efficacité possible chez ces patients, le traitement doit normalement être poursuivi à la dose maximale tolérée.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3 Contre-indications

Isotiorga est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui allaitent (voir rubrique 4.6).

Isotiorga est contre-indiqué 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).

Isotiorga est également contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Isotiorga contient de l'huile de soja raffinée, de l'huile végétale hydrogénée et de l'huile de soja hydrogénée. Par conséquent, Isotiorga est contre-indiqué chez les patients allergiques à l'arachide ou au soja.

Isotiorga est également contre-indiqué chez les patients :

- présentant une insuffisance hépatique ;
- présentant une lipidémie excessivement élevée ;
- présentant une hypervitaminose A ;
- recevant un traitement concomitant par tétracyclines (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets tératogènes

ISOTIORGA est un médicament tératogène puissant chez l'Homme entraînant une incidence élevée d'anomalies congénitales sévères et potentiellement létales chez l'enfant à naître.

ISOTIORGA est strictement contre-indiqué chez :

- les femmes enceintes
- 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

Ce médicament est TÉRATOGENE.

Isotiorga est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du Programme de prévention de la grossesse sont remplies :

- La patiente présente une acné sévère (telle que l'acné nodulaire ou l'acné conglobata, ou l'acné à risque de cicatrices permanentes) résistante à des cures appropriées de traitement standard avec des antibactériens systémiques et un traitement topique (voir rubrique 4.1 « Indications thérapeutiques »).
- Le risque de survenue d'une grossesse doit être évalué pour toutes les patientes.
- La patiente comprend le risque tératogène.
- Elle comprend la nécessité d'un suivi rigoureux chaque mois.
- Elle comprend et accepte la nécessité d'une contraception efficace, sans interruption, à compter de 1 mois avant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement, et pendant 1 mois supplémentaire après la fin du traitement. L'utilisation d'au moins une méthode de contraception hautement efficace (dont l'efficacité ne dépend pas de l'utilisatrice), ou de deux méthodes de contraception complémentaires (si leur efficacité dépend de l'utilisatrice/eur), est nécessaire.
- Lors du choix de la méthode de contraception, les situations individuelles doivent être examinées au cas par cas, en impliquant la patiente dans la discussion afin de garantir son engagement et son observance des méthodes choisies.
- Même en cas d'aménorrhée, elle doit suivre les recommandations en matière de contraception efficace.
- Elle doit être informée et avoir compris les conséquences potentielles d'une grossesse et la nécessité de consulter rapidement un médecin en cas de risque de grossesse ou si elle pense être enceinte.
- Elle comprend et accepte la nécessité d'effectuer des tests de grossesse réguliers : avant, dans la mesure du possible chaque mois pendant, et 1 mois après l'arrêt du traitement.
- Elle reconnaît avoir compris les risques et précautions nécessaires associés à l'utilisation de l'isotrétinoïne.

Ces conditions concernent également les femmes qui ne sont pas actuellement sexuellement actives, sauf si le prescripteur considère qu'il existe des raisons incontestables indiquant que le risque de grossesse est nul.

Le prescripteur doit s'assurer que :

- La patiente respecte les conditions de prévention des grossesses décrites ci-dessus et qu'elle est en capacité de les comprendre.
- La patiente a pris connaissance des conditions mentionnées ci-dessus.

- La patiente comprend qu'elle doit utiliser correctement et en continu une méthode de contraception hautement efficace (dont l'efficacité ne dépend pas de l'utilisatrice), ou de deux méthodes de contraception complémentaires (si leur efficacité dépend de l'utilisatrice/eur) et que cela est nécessaire pendant au moins 1 mois avant le début du traitement et qu'une contraception efficace doit être assurée pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 1 mois après l'arrêt du traitement.
- Des résultats négatifs ont été obtenus aux tests de grossesse réalisés avant, pendant le traitement et 1 mois après la fin du traitement. Les dates et résultats des tests de grossesse doivent être tracés.

En cas de grossesse chez une femme traitée par isotrétinoïne, le traitement doit être interrompu et la patiente doit être orientée vers un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie pour évaluation et conseil.

Même si la grossesse survient après l'arrêt du traitement, il subsiste un risque de malformation sévère et grave du fœtus. Le risque persiste jusqu'à ce que le médicament ait été complètement éliminé, c'est-à-dire 1 mois après la fin du traitement.

Contraception

Les patientes doivent recevoir des informations complètes sur la prévention des grossesses et pouvoir bénéficier des conseils d'un médecin spécialisé si elles n'utilisent pas de méthode de contraception efficace. Si le prescripteur n'est pas en mesure de fournir ce type d'informations, la patiente doit être orientée vers un autre professionnel de santé plus à-même de le faire.

Au minimum, les femmes en âge de procréer doivent utiliser au moins une méthode de contraception hautement efficace (dont l'efficacité ne dépend pas de l'utilisatrice), ou deux méthodes de contraception complémentaires (si leur efficacité dépend de l'utilisatrice/eur). Une méthode de contraception doit être utilisée pendant au moins 1 mois avant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 1 mois après l'arrêt du traitement par Isotiorga, même en cas d'aménorrhée.

Lors du choix de la méthode de contraception, les situations individuelles doivent être examinées au cas par cas, en impliquant la patiente dans la discussion afin de garantir son engagement et son observance des méthodes choisies.

Tests de grossesse

Il est recommandé de pratiquer des tests de grossesse ayant une sensibilité d'au moins 25 mUI/mL sous surveillance médicale selon les modalités suivantes.

Avant le début du traitement

Un test de grossesse doit être réalisé sous surveillance médicale au moins un mois après le début de la contraception et peu avant (de préférence, quelques jours) la première prescription du médicament. Le résultat du test doit confirmer que la patiente n'est pas enceinte lors de l'instauration du traitement par isotrétinoïne.

Visites de suivi

Des visites de suivi doivent être prévues à intervalles réguliers, idéalement chaque mois. La nécessité d'effectuer des tests de grossesse sous surveillance médicale tous les mois doit être déterminée en fonction des pratiques locales et en tenant compte de l'activité sexuelle de la patiente, de ses antécédents menstruels récents (règles anormales, irrégulières ou aménorrhée) et du moyen de contraception utilisé. Si cela est indiqué, des tests de grossesse doivent être pratiqués dans le cadre du suivi le jour de la visite où intervient la prescription ou au cours des 3 jours précédant la visite chez le prescripteur.

Fin du traitement

Un test de grossesse final doit être réalisé 1 mois après la fin du traitement.

Restrictions à la prescription et à la délivrance

Chez les femmes en âge de procréer, la durée de prescription de Isotiorga devrait idéalement être limitée à 30 jours afin de faciliter un suivi régulier, y compris la réalisation des tests de grossesse et la surveillance à ce sujet. Idéalement, le test de grossesse, la prescription et la délivrance de Isotiorga doivent avoir lieu le même jour.

Le suivi mensuel permettra de garantir la mise en œuvre d'une surveillance et la réalisation des tests de grossesse de façon régulière et de confirmer que la patiente n'est pas enceinte avant de débiter un nouveau cycle de traitement.

Hommes

Les données disponibles suggèrent que le niveau d'exposition maternelle à partir du sperme de patients traités par isotrétinoïne n'est pas suffisant pour être associé aux effets tératogènes de l'isotrétinoïne. Il doit être rappelé aux patients qu'ils ne doivent pas donner leur médicament à d'autres personnes, en particulier à des femmes.

Précautions supplémentaires

Il doit être demandé aux patients de ne jamais donner ce médicament à d'autres personnes et de rapporter toutes les capsules inutilisées à leur pharmacien à la fin du traitement.

Les patients ne doivent pas faire de don de sang au cours du traitement et pendant 1 mois après la fin du traitement par Isotiorga en raison du risque potentiel pour les fœtus des femmes enceintes transfusées.

Documents d'information

Afin d'aider les prescripteurs, les pharmaciens et les patients à éviter toute exposition fœtale à Isotiorga, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché leur fournit des documents d'information visant à renforcer les mises en garde relatives à la tératogénicité de Isotiorga, à donner des conseils pour la mise en place d'une contraception préalable au traitement et à fournir des explications sur les tests de grossesse nécessaires.

Dans le cadre du Programme de prévention de la grossesse, le médecin prescripteur doit informer les patients hommes et femmes du risque tératogène attendu et des mesures strictes de prévention de la grossesse et leur fournir une brochure informative.

Troubles psychiatriques

Des cas de dépression, dépression aggravée, anxiété, tendance agressive, changements de l'humeur, symptômes psychotiques et, très rarement, d'idées suicidaires, de tentatives et de suicides ont été rapportés chez des patients traités par isotrétinoïne (voir rubrique 4.8). Des précautions particulières doivent être prises chez les patients ayant des antécédents de dépression et tous les patients doivent faire l'objet d'un suivi pour détecter des signes éventuels de dépression et mettre en œuvre les mesures thérapeutiques appropriées, le cas échéant. Cependant, l'arrêt du traitement par isotrétinoïne peut ne pas suffire à atténuer les symptômes et une évaluation psychiatrique ou psychologique complémentaire peut s'avérer nécessaire.

La sensibilisation de la famille et des amis peut être utile pour détecter une détérioration éventuelle de la santé mentale.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

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

Il convient d'éviter l'exposition au soleil intense ou aux rayons UV. Si nécessaire, une crème solaire à facteur de protection élevé (au minimum SPF 15) doit être utilisée.

Les dermabrasions chimiques agressives et le traitement par laser dermatologique doivent être évités chez les patients traités par isotrétinoïne et pendant une période de 5 à 6 mois après la fin du traitement, en raison du risque de cicatrices hypertrophiques dans les zones atypiques et plus rarement du risque d'hyperpigmentation ou d'hypopigmentation post-inflammatoire au niveau des zones traitées. L'épilation à la cire doit être évitée chez les patients traités par isotrétinoïne et pendant une période d'au moins 6 mois après l'arrêt du traitement, en raison du risque de décollement épidermique.

L'administration simultanée d'isotrétinoïne et de kératolytiques locaux ou d'antiacnéiques exfoliants doit être évitée en raison d'un risque accru d'irritation locale (voir rubrique 4.5).

Il est conseillé aux patients d'appliquer régulièrement une pommade ou une crème hydratante sur la peau ainsi qu'un baume labial dès le début du traitement, car Isotiorga peut provoquer une sécheresse cutanée et labiale.

Après la commercialisation du médicament, des réactions cutanées sévères (p. ex. érythème polymorphe [EP], syndrome de Stevens-Johnson [SSJ] et nécrolyse épidermique toxique [NET]) associées à l'utilisation d'isotrétinoïne ont été rapportées. Ces affections pouvant être difficiles à distinguer d'autres réactions cutanées éventuelles (voir rubrique 4.8), les patients doivent être avisés des signes et symptômes et faire l'objet d'une surveillance étroite visant à identifier l'apparition de réactions cutanées sévères. En cas de suspicion de réaction cutanée sévère, le traitement par isotrétinoïne doit être arrêté.

Réactions allergiques

Des réactions anaphylactiques ont été rarement rapportées, dans certains cas après une exposition antérieure à des rétinoïdes topiques. Des réactions cutanées allergiques sont peu fréquemment rapportées. Des cas graves de vascularite allergique, souvent avec purpura (ecchymoses et plaques rouges) des extrémités et atteinte extracutanée, ont été rapportés. Les réactions allergiques sévères nécessitent l'interruption du traitement et une surveillance étroite.

Isotiorga 10 mg : rouge ponceau 4R. Peut provoquer des réactions allergiques.

Isotiorga 20 mg : jaune soleil FCF. Peut provoquer des réactions allergiques.

Affections oculaires

La sécheresse oculaire, les opacités cornéennes, la baisse de la vision nocturne et la kératite disparaissent généralement après l'arrêt du traitement. Des cas de sécheresse oculaire, qui ne s'améliorent pas après arrêt du traitement, ont été rapportés. La sécheresse oculaire peut être traitée par l'application d'une pommade ophtalmique lubrifiante ou de larmes artificielles. Une intolérance aux lentilles de contact peut survenir et nécessiter le recours aux lunettes pendant la durée du traitement.

Une baisse de la vision nocturne a également été rapportée, avec une apparition soudaine chez certains patients (voir rubrique 4.7). Les patients souffrant de troubles de la vision doivent être orientés vers une consultation spécialisée en ophtalmologie. Il peut être nécessaire d'arrêter le traitement par Isotiorga.

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Des cas de myalgie, d'arthralgie et d'augmentation des valeurs de la créatine phosphokinase sérique ont été rapportés chez des patients recevant de l'isotrétinoïne, en particulier chez ceux qui pratiquent une activité physique intense (voir rubrique 4.8). Dans certains cas, cela peut progresser vers une rhabdomyolyse menaçant le pronostic vital.

Des altérations osseuses, notamment une soudure prématurée des cartilages de croissance, une hyperostose et des calcifications tendineuses et ligamentaires, ont été constatées après l'administration de doses très élevées durant plusieurs années pour traiter les troubles de la kératinisation. Les doses, la durée du traitement et la dose cumulée totale chez ces patients dépassaient généralement de loin celles recommandées pour le traitement de l'acné.

Des cas de sacro-iliite ont été rapportés chez des patients prenant de l'isotrétinoïne. Pour différencier la sacro-iliite des autres causes du mal de dos, chez les patients avec des signes cliniques de sacro-iliite, une évaluation plus approfondie peut être nécessaire, y compris des examens d'imagerie tels que l'IRM. Dans les cas rapportés en post-marketing, la sacro-iliite s'améliore après l'arrêt de Isotiorga et un traitement approprié.

Hypertension intracrânienne bénigne

Des cas d'hypertension intracrânienne bénigne ont été rapportés, dont certains en cas d'utilisation concomitante de tétracyclines (voir rubriques 4.3 et 4.5). Les signes et symptômes d'hypertension intracrânienne bénigne comprennent des céphalées, des nausées et des vomissements, des troubles visuels et un œdème papillaire. Les patients qui développent une hypertension intracrânienne bénigne doivent arrêter immédiatement le traitement par Isotiorga.

Affections hépatobiliaires

Les enzymes hépatiques doivent être contrôlées avant le traitement, 1 mois après le début du traitement, puis tous les 3 mois, sauf si une surveillance plus fréquente est cliniquement indiquée. Des augmentations transitoires et réversibles des transaminases hépatiques ont été rapportées. Dans de nombreux cas, ces augmentations restaient dans les limites de la normale et les taux revenaient aux valeurs de départ en cours de traitement. Cependant, en cas d'élévation persistante et cliniquement significative des valeurs des transaminases, il faut envisager une réduction de la dose, voire un arrêt du traitement.

Insuffisance rénale

L'altération de la fonction rénale et l'insuffisance rénale n'affectent pas la pharmacocinétique de l'isotrétinoïne. Par conséquent, Isotiorga peut être administré à des patients atteints d'insuffisance rénale. Il est toutefois recommandé de commencer le traitement à faible dose et de l'augmenter progressivement jusqu'à la dose maximale tolérée (voir rubrique 4.2).

Métabolisme des lipides

Les lipides sériques (valeurs à jeun) doivent être vérifiés avant le traitement, 1 mois après le début du traitement, puis tous les 3 mois, sauf si une surveillance plus fréquente est cliniquement indiquée. Les taux élevés de lipides sériques reviennent généralement à la normale en cas de réduction de la dose ou à l'arrêt du traitement et peuvent également répondre à des mesures diététiques.

L'isotrétinoïne a été associée à une augmentation des taux de triglycérides plasmatiques. Isotiorga doit être arrêté si l'hypertriglycémie ne peut être contrôlée à un niveau acceptable ou si des symptômes de pancréatite apparaissent (voir rubrique 4.8). Des taux supérieurs à 800 mg/dL ou 9 mmol/L sont parfois associés à une pancréatite aiguë, qui peut être fatale.

Affections gastro-intestinales

L'isotrétinoïne a été associée à des maladies inflammatoires de l'intestin (dont l'iléite régionale) chez des patients sans antécédents de troubles intestinaux. Les patients présentant une diarrhée (hémorragique) sévère doivent arrêter immédiatement le traitement par Isotiorga.

Intolérance au fructose

Isotiorga contient du sorbitol. Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre ce médicament.

Patients à haut risque

Chez les patients atteints de diabète, d'obésité, d'alcoolisme ou présentant un trouble du métabolisme lipidique et traités par Isotiorga, des contrôles plus fréquents des taux sériques de lipides et/ou de la glycémie peuvent être nécessaires. Des cas d'augmentation de la glycémie à jeun ont été rapportés et de nouveaux cas de diabète ont été diagnostiqués au cours d'un traitement par isotrétinoïne.

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

Les patients ne doivent pas prendre un traitement concomitant par vitamine A en raison du risque de développer une hypervitaminose A.

Des cas d'hypertension intracrânienne bénigne (pseudotumor cerebri) ont été rapportés avec l'utilisation concomitante d'isotrétinoïne et de tétracyclines. Par conséquent, un traitement concomitant par tétracyclines doit être évité (voir rubriques 4.3 et 4.4).

L'administration simultanée d'isotrétinoïne et de kératolytiques locaux ou d'antiacnéiques exfoliants doit être évitée en raison d'un risque accru d'irritation locale (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La grossesse est une contre-indication absolue au traitement par Isotiorga (voir rubrique 4.3). Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace un mois avant le début du traitement, pendant le traitement et jusqu'à un mois après son arrêt. Si, malgré ces précautions, une grossesse survient pendant le traitement par Isotiorga ou dans le mois suivant son arrêt, il existe un risque important de malformation très sévère et grave du fœtus.

Les malformations fœtales associées à l'exposition à l'isotrétinoïne incluent les suivantes : anomalies du système nerveux central (hydrocéphalie, malformation/anomalies cérébelleuses, microcéphalie), dysmorphie faciale, fente palatine, anomalies de l'oreille externe (absence d'oreille externe, conduits auditifs externes petits ou absents), anomalies oculaires (microphthalmie), anomalies cardiovasculaires (malformations conotruncales telles que la tétralogie de Fallot, la transposition des gros vaisseaux, les anomalies septales), anomalie du thymus et anomalies des glandes parathyroïdes. On observe également une augmentation de l'incidence de l'avortement spontané.

Si une grossesse survient chez une femme traitée par Isotiorga, le traitement doit être arrêté et la patiente doit être orientée vers un médecin spécialiste ou disposant d'une expérience en tératologie pour évaluation et conseil.

Allaitement

L'isotrétinoïne étant hautement lipophile, son passage dans le lait maternel est très probable. En raison du risque d'effets indésirables chez l'enfant exposé via le lait maternel, l'utilisation de l'isotrétinoïne est contre-indiquée chez les mères qui allaitent (voir rubrique 4.3).

Fertilité

L'isotrétinoïne, aux posologies thérapeutiques, n'affecte pas le nombre, la motilité et la morphologie des spermatozoïdes et ne compromet pas la formation et le développement de l'embryon lorsqu'elle est prise par l'homme.

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

Isotiorga pourrait avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Un certain nombre de cas de baisse de la vision nocturne ont été observés pendant le traitement par isotrétinoïne et, dans de rares cas, ont persisté après le traitement (voir rubriques 4.4 et 4.8). Étant donné que l'apparition a été soudaine chez certains patients, les patients doivent être informés de ce problème potentiel et il convient de leur recommander de faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

Une somnolence, des sensations vertigineuses et des troubles visuels ont été très rarement rapportés. Les patients doivent être avertis que s'ils ressentent ces effets, ils ne doivent pas conduire de véhicules, utiliser de machines ou prendre part à d'autres activités dans le cadre desquelles les symptômes pourraient entraîner des risques pour eux-mêmes ou pour les autres.

4.8 Effets indésirables

Certains des effets indésirables associés à l'utilisation de l'isotrétinoïne sont dose-dépendants. Les effets indésirables sont généralement réversibles après la modification de la dose ou l'arrêt du traitement, mais certains peuvent persister après l'arrêt du traitement. Les symptômes suivants sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'isotrétinoïne : sécheresse de la peau, sécheresse des muqueuses, par ex. des lèvres (chéilite), de la muqueuse nasale (épistaxis) et des yeux (conjonctivite).

Liste tabulée des effets indésirables

L'incidence des effets indésirables calculée à partir des données groupées d'essais cliniques impliquant 824 patients et des données post-commercialisation est présentée dans le tableau ci-dessous. Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes (SOC) de MedDRA et par catégories de fréquence.

Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque regroupement de fréquences et SOC, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée *
Infections et infestations				Infection bactérienne (cutanéomuqueuse) gram positif	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombopénie, anémie, thrombocytose, vitesse de sédimentation augmentée	Neutropénie		Lymphadénopathie	
Affections du système immunitaire			Réactions anaphylactiques, hypersensibilité, réaction allergique cutanée		
Troubles du				Diabète,	

métabolisme et de la nutrition				hyperuricémie	
Affections psychiatriques			Dépression, dépression aggravée, anxiété, tendances agressives, changements de l'humeur	Suicide, tentative de suicide, idées suicidaires, trouble psychotique, comportement anormal	
Affections du système nerveux		Céphalée		Hypertension intracrânienne bénigne, convulsions, somnolence, sensation vertigineuse	
Affections oculaires	Blépharite, conjonctivite, sécheresse oculaire, irritation oculaire			Œdème papillaire (en tant que signe d'hypertension intracrânienne bénigne), cataracte, daltonisme (altération de la vision des couleurs), intolérance aux lentilles de contact, opacité cornéenne, vision nocturne diminuée, kératite, photophobie, troubles de la vision, vision trouble	
Affections de l'oreille et du labyrinthe				Altération de l'audition	
Affections vasculaires				Vasculite (par exemple granulomatose de Wegener, vascularite allergique)	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Rhinopharyngite, épistaxis, sécheresse nasale		Bronchospasme (en particulier chez les patients asthmatiques), enrrouement	
Affections gastro-intestinales				Maladie entérique inflammatoire, colite, iléite, pancréatite,	

				hémorragie gastro-intestinale, diarrhée hémorragique, nausées, gorge sèche (voir rubrique 4.4)	
Affections hépatobiliaires	Transaminases augmentées (voir rubrique 4.4)			Hépatite	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, rash érythémateux, dermatite, chéilite, sécheresse cutanée, exfoliation localisée, fragilité cutanée (risque de traumatisme frictionnel)		Alopécie	Acné fulminans, acné aggravée (poussée d'acné), érythème (facial), exanthème, troubles pileux, hirsutisme, dystrophie unguéale, paronychie, réaction de photosensibilité, botryomycome, hyperpigmentation cutanée, transpiration augmentée	Érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie, myalgie, dorsalgie (en particulier chez les enfants et les adolescents)			Arthrite, calcinose (calcification des ligaments et des tendons), soudure prématurée des cartilages de croissance, exostose, (hyperostose), densité osseuse diminuée, tendinite	Rhabdomyolyse Sacro-iliite
Affections du rein et des voies urinaires				Glomérulonéphrite	Urétrite
Affections des organes de reproduction et du sein					Dysfonction sexuelle, y compris dysérection et diminution de la libido, gynécomastie, sécheresse vulvovaginale
Troubles généraux et anomalies au				Granulation tissulaire (augmentation	

site d'administration				de la formation de), malaise	
Investigations	Triglycérides sanguins augmentés, lipoprotéines de haute densité diminuées	Cholestérol sanguin augmenté, glucose sanguin augmenté, hématurie, protéinurie		Créatine phosphokinase sanguine augmentée	

* ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles

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

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

L'isotrétinoïne est un dérivé de la vitamine A. Bien que la toxicité aiguë de l'isotrétinoïne soit faible, des signes d'hypervitaminose A pourraient apparaître en cas de surdosage accidentel. Les manifestations de toxicité aiguë de la vitamine A comprennent des céphalées sévères, des nausées ou des vomissements, une somnolence, une irritabilité et un prurit. Les signes et symptômes d'un surdosage accidentel ou intentionnel en isotrétinoïne seraient probablement similaires. Ces symptômes devraient être réversibles et se résorber sans nécessiter de traitement.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : préparations antiacnéiques, rétinoïdes pour le traitement de l'acné.

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'a pas encore été 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 réduction histologiquement démontrée de la taille

des glandes sébacées. En outre, il a été démontré que l'isotrétinoïne exerce un effet anti-inflammatoire au niveau du derme.

Efficacité et sécurité cliniques

Une hyperkératinisation de l'épithélium de l'unité pilosébacée entraîne une libération de kératinocytes dans le canal pileux et une obstruction due à la kératine et à un excès de sébum. Il s'en suit la formation d'un comédon et, finalement, l'apparition de lésions inflammatoires. L'isotrétinoïne inhibe la prolifération des sébocytes et semble agir dans l'acné en rétablissant le programme de différenciation normal. Le sébum est un substrat majeur pour la croissance de *Propionibacterium acnes*, de sorte que la réduction de la production de sébum inhibe la colonisation bactérienne du canal pileux.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption de l'isotrétinoïne à partir du tractus gastro-intestinal est variable et proportionnelle à la dose pour la fourchette de doses thérapeutiques. La biodisponibilité absolue de l'isotrétinoïne n'a pas été déterminée, car cette molécule n'est pas disponible sous forme de préparation intraveineuse à usage humain. Cependant, l'extrapolation à partir des études menées sur le chien suggère une biodisponibilité systémique assez faible et variable. Lorsque l'isotrétinoïne est prise avec de la nourriture, sa biodisponibilité est deux fois plus élevée que lors d'une prise à jeun.

Distribution

L'isotrétinoïne est fortement liée aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine (99,9 %). Son volume de distribution chez l'être humain n'a pas été déterminé, car l'isotrétinoïne n'est pas disponible sous forme de préparation intraveineuse à usage humain. Chez l'être humain, peu d'informations sont disponibles sur la distribution de l'isotrétinoïne dans les tissus. Les concentrations d'isotrétinoïne dans l'épiderme représentent seulement la moitié des concentrations dans le sérum. Les concentrations dans le plasma sont environ 1,7 fois plus élevées que les concentrations dans le sang total en raison d'une mauvaise 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-oxo-isotrétinoïne, la trétinoïne (acide tout-trans rétinoïque) et la 4-oxo-trétinoïne. Ces métabolites ont présenté une activité biologique dans plusieurs tests *in vitro*. Dans le cadre d'une étude clinique, il a été démontré que la 4-oxo-isotrétinoïne contribue de manière significative à l'activité de l'isotrétinoïne (diminution du taux d'excrétion du sébum malgré l'absence d'effet sur les taux plasmatiques d'isotrétinoïne et de trétinoïne). Les autres métabolites mineurs comprennent des dérivés glycuco-conjugués. Le métabolite principal est la 4-oxo-isotrétinoïne, avec des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre 2,5 fois supérieures à celles de la molécule mère.

L'isotrétinoïne et la trétinoïne (acide tout-trans rétinoïque) sont métabolisées de manière réversible (interconversion), ce qui fait que le métabolisme de la trétinoïne est lié à celui de l'isotrétinoïne. Il a été estimé que 20 à 30 % d'une dose d'isotrétinoïne sont métabolisés par isomérisation.

La circulation entérohépatique pourrait jouer un rôle important dans la pharmacocinétique de l'isotrétinoïne chez l'être humain. Des études du métabolisme *in vitro* ont démontré que plusieurs enzymes CYP sont impliquées dans le métabolisme de l'isotrétinoïne en 4-oxo-isotrétinoïne et en trétinoïne. Aucune isoforme unique ne semble avoir un rôle prédominant. L'isotrétinoïne et ses métabolites n'affectent pas significativement l'activité CYP.

Élimination

Après administration orale d'isotrétinoïne radiomarquée, des fractions presque égales de la dose ont été retrouvées dans les urines et les fèces. Après administration orale d'isotrétinoïne, la demi-vie d'élimination terminale du médicament inchangé chez les patients atteints d'acné est en moyenne de 19 heures. La demi-vie d'élimination terminale de la 4-oxo-isotrétinoïne est plus longue, avec une valeur moyenne de 29 heures.

L'isotrétinoïne est un rétinoïde physiologique et les concentrations endogènes en rétinoïdes sont atteintes dans les deux semaines environ suivant la fin du traitement par isotrétinoïne.

Insuffisance hépatique

L'isotrétinoïne étant contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, les informations disponibles relatives à la cinétique de l'isotrétinoïne dans cette population de patients sont limitées.

Insuffisance rénale

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 orale aiguë de l'isotrétinoïne a été déterminée chez diverses espèces animales. La DL50 est d'environ 2 000 mg/kg chez le lapin, d'environ 3 000 mg/kg chez la souris et de plus de 4 000 mg/kg chez le rat.

Toxicité chronique

Une étude à long terme sur 2 ans chez le rat (posologies d'isotrétinoïne de 2, 8 et 32 mg/kg/j) a mis en évidence une chute partielle des poils et des taux plasmatiques élevés de triglycérides dans les groupes ayant reçu les doses plus élevées. Le spectre des effets indésirables de l'isotrétinoïne chez le rongeur ressemble donc étroitement à celui de la vitamine A, mais ne comprend pas les calcifications massives des tissus et des organes observées avec la vitamine A chez le rat. Les modifications des cellules hépatiques observées avec la vitamine A ne sont pas survenues avec l'isotrétinoïne.

Tous les effets indésirables observés de l'hypervitaminose A ont été spontanément réversibles après l'arrêt de l'isotrétinoïne. Même les animaux de laboratoire dans un mauvais état général ont largement récupéré en 1 à 2 semaines.

Tératogénicité

Comme d'autres dérivés de la vitamine A, l'isotrétinoïne s'est avérée tératogène et embryotoxique lors d'expériences menées chez l'animal.

En raison du potentiel tératogène de l'isotrétinoïne, il existe des conséquences thérapeutiques pour l'administration chez les femmes en âge de procréer (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.6).

Mutagénicité

L'isotrétinoïne n'a pas présenté d'effets mutagènes lors des tests *in vitro* ou *in vivo* chez l'animal.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

acétate de tout-rac-alpha-tocophérol
huile végétale hydrogénée de type II
huile de soja hydrogénée

cire d'abeille jaune
huile de soja raffinée
gélatine
glycérol
sorbitol liquide partiellement déshydraté
dioxyde de titane (E-171)
eau purifiée

10 mg : bleu patenté V (E-131)
rouge ponceau 4R (E-124).

20 mg : jaune soleil FCF (E-110).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Isotiorga 10 mg capsules molles : 3 ans.

Isotiorga 20 mg capsules molles : 3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine et conserver la plaquette dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC/TE/PVdC orange/feuille d'aluminium.

Capsules molles de 10 mg

Présentations : 30, 50, 60 et 100 capsules

Capsules molles de 20 mg

Présentations : 30, 50, 60 et 100 capsules

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Laboratoires Bailleul S.A.
14-16 Avenue Pasteur
L-2310 Luxembourg
LUXEMBOURG

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Belgique:

Isotiorga 10 mg capsules molles: BE596071

Isotiorga 20 mg capsules molles: BE596080

Luxembourg:

Isotiorga 20 mg capsules molles: 2022040088

0930141 : Boite de 30 capsules

0930155 : Boite de 50 capsules

0930169 : Boite de 60 capsules

0930172 : Boite de 100 capsules

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 11/02/2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 01/2025