RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ISOCURAL 5 mg, capsules molles
ISOCURAL 10 mg, capsules molles
ISOCURAL 20 mg, capsules molles
ISOCURAL 40 mg, capsules molles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

ISOCURAL 5 mg, capsule molle
Chaque capsule molle contient 5 mg d'isotrétinoïne.
Excipient à effet notoire :
52,1 mg d'huile de soja raffinée par capsule molle.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

ISOCURAL 10 mg, capsule molle
Chaque capsule molle contient 10 mg d'isotrétinoïne.
Excipient à effet notoire :
104,2 mg d'huile de soja raffinée par capsule molle.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

ISOCURAL 20 mg, capsule molle
Chaque capsule molle contient 20 mg d'isotrétinoïne.
Excipient à effet notoire :
208,4 mg d'huile de soja raffinée par capsule molle.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

ISOCURAL 40 mg, capsule molle
Chaque capsule molle contient 40 mg d'isotrétinoïne.
Excipient à effet notoire :
191,50 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 5 mg est constituée d'une enveloppe de gélatine opaque bicolore rouge/brun et crème, renfermant une substance jaune brillant/orange et portant le logo « 5 » imprimé sur un des côtés.

Chaque capsule de 10 mg est constituée d'une enveloppe de gélatine brun/rougeâtre, renfermant une substance jaune brillant/orange et portant le logo « I10 » imprimé sur un des côtés.

Chaque capsule de 20 mg est constituée d'une enveloppe de gélatine opaque bicolore rouge/brun et crème, renfermant une substance jaune brillant/orange et portant le logo « I20 » imprimé sur un des côtés.

Chaque capsule de 40 mg est constituée d'une enveloppe de gélatine opaque bicolore orange/brun, renfermant une substance orange brillant/jaune et portant le logo « I40 » imprimé sur un des côtés.

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

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

- *Adultes, incluant adolescents 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 dépendent plus de la dose totale administrée 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 ne doit pas être envisagée avant la fin de ce délai.

- *Populations spéciales*

  - Patients en insuffisance rénale sévère

Chez les patients en insuffisance rénale sévère, le traitement doit être initié à une dose plus faible (p.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 « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi »).

  - 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 car la sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.

Mode d'administration
Voie orale. 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 « Grossesse et allaitement »).

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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

L'isotrétinoïne est également contre-indiquée chez les patients souffrant:
- d'insuffisance hépatique
- d'hyperlipidémie
- d'hypervitaminose A
- d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- d'allergie à l'arachide ou à l'huile de soja car Isocural contient de l'huile de soja
- recevant simultanément un traitement par tétracyclines (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction)
- recevant de la vitamine A
- recevant d'autres rétinoïdes (acitrétine, alitrétinoïne).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets tératogènes

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

ISOCURAL 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 TÉRATOGÈNE

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 :

- La patiente présente une 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 « Indications thérapeutiques »).
- Le risque de survenue d'une grossesse doit être évalué pour toutes les patientes.
- 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, sans interruption, à compter d'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, la patiente 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 la nécessité 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 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 les 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 foetus. 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 isotrétinoïne, 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
En fonction des pratiques locales, 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 d'ISOCURAL 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 d'ISOCURAL doivent avoir lieu le même jour.

Le suivi mensuel permettra de garantir la mise en oeuvre 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 débuter un nouveau cycle de traitement.

Hommes
Les données disponibles suggèrent que le niveau d'exposition maternelle à partir du sperme de patients traités par ISOCURAL n'est pas suffisant pour être associé aux effets tératogènes d'ISOCURAL.
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 gélules 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 isotrétinoïne en raison du risque potentiel pour les foetus des femmes enceintes transfusées.

Documents d'information
Afin d'aider les prescripteurs, les pharmaciens et les patients à éviter toute exposition foetale à l'isotrétinoïne, 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 l'isotrétinoïn, 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.

Affections 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 réduire les symptômes et un bilan psychiatrique ou psychologique complémentaire peut alors être nécessaire.

La sensibilisation de la famille et des amis peut être utile pour détecter une détérioration 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 ; 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 d'au moins 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'hypopigmentation post-inflammatoire au niveau des zones traitées. L'épilation à la cire doit être évitée chez les patients sous isotrétinoïne et au moins 6 mois après l'arrêt du traitement en raison d'un risque de décollement épidermique.

L'application concomitante de kératolytiques locaux ou d'antiacnéiques exfoliants doit être évitée pendant le traitement en raison d'un risque accru d'irritation locale (voir rubrique 4.5).

Il est recommandé d'appliquer un onguent ou une crème hydratante ainsi qu'un baume labial dès le début du traitement pour lutter contre la sécheresse cutanée et labiale pouvant être induite par l'isotrétinoïne.

Réactions indésirables cutanées graves

Des cas d'érythème polymorphe (EP), de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de nécrolyse épidermique toxique (NET) et de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), pouvant mettre la vie en danger ou entraîner le décès, ont été rapportés en association avec un traitement par ISOCURAL (voir rubrique 4.8).

Il convient d'informer les patients des signes et symptômes évocateurs de réactions cutanées sévères, et de leur recommander de consulter immédiatement leur médecin en cas d'apparition de tels signes ou symptômes.

En cas d'apparition de signes ou symptômes évoquant de telles réactions, le traitement par ISOCURAL doit être arrêté immédiatement, et un traitement de substitution envisagé, si nécessaire.

Chez les patients ayant développé une réaction cutanée sévère telle qu'un EP, SSJ, une NET ou une PEAG sous ISOCURAL, le traitement par ISOCURAL ne doit en aucun cas être repris.

Affections oculaires
Sécheresse oculaire, opacités cornéennes, diminution de la vision nocturne et kératites 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 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 « Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines »). Les patients souffrant de troubles de la vision doivent être orientés vers une consultation spécialisée en ophtalmologie. L'arrêt de l'isotrétinoïne peut être 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 « Effets indésirables »).

Des altérations osseuses telles que soudure prématurée des cartilages de conjugaison, hyperostoses et calcifications tendineuses ou ligamentaires sont survenues après administration de très fortes doses durant plusieurs années en traitement de troubles de kératinisation. Les niveaux posologiques, les durées de traitement et les doses totales cumulées dépassaient en général très largement chez ces patients celles recommandées dans 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 Isocural et un traitement approprié.

Hypertension intracrânienne bénigne
Des cas d'hypertension intracrânienne bénigne ont été observés. Certains sont survenus lors de l'utilisation concomitante de tétracyclines (voir rubriques 4.3 « Contre-indications » et 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction »). 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.

Affections hépatobiliaires
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 de départ malgré la poursuite du traitement. Toutefois, en cas d'élévation cliniquement significative et persistante des transaminases, une réduction de posologie, voire une interruption du traitement, doivent être envisagées.

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

Métabolisme lipidique
Les lipides sériques 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 sur le plan clinique. Une élévation des taux de lipides sériques se normalise habituellement après réduction de la posologie ou arrêt du traitement ; elle peut également répondre à des mesures diététiques.

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

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

Réactions allergiques
Des réactions anaphylactiques ont été rapportées dans de rares cas, parfois après exposition préalable aux rétinoïdes topiques. Des réactions cutanées allergiques sont peu fréquemment signalées. Des cas de vascularite allergique sévère, souvent avec purpura (hématomes ou plaques rouges) des extrémités et manifestations non cutanées, 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 les patients soumis à un traitement à l'isotrétinoïne et souffrant de diabète, d'obésité, d'alcoolisme ou de troubles du métabolisme lipidique. Une élévation de la glycémie à jeun a été observée, et de nouveaux cas de diabète ont été diagnostiqués au cours d'un traitement par l'isotrétinoïne.

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

Associations contre-indiquées :
+ Vitamine A en raison du risque d'hypervitaminose A (voir rubrique 4.3)
+ Autres rétinoïdes (acitrétine, alitrétinoïne) en raison du risque d'hypervitaminose A (voir rubrique 4.3)
+ Cyclines

Des cas d'hypertension intracrânienne ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'isotrétinoïne et de tétracyclines. Par conséquent, un traitement concomitant par tétracyclines doit être évité (voir rubriques 4.3 « Contre-indications » et 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).
L'application concomitante d'isotrétinoïne et de kératolytiques topiques ou d'antiacnéiques exfoliants doit être évitée en raison d'un risque d'augmentation de l'irritation locale (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La grossesse est une contre-indication absolue au traitement par l'isotrétinoïne (voir rubriques 4.3 et 4.4). Les femmes en âge de procréer doivent se conformer au Programme de prévention de la grossesse et utiliser une contraception efficace un mois avant le traitement, pendant le traitement et jusqu'à un mois après le traitement. La survenue, en dépit des mesures contraceptives, d'une grossesse au cours d'un traitement par l'isotrétinoïne ou dans le mois qui

suit son arrêt, comporte un risque très élevé de malformations très sévères et graves chez le fœtus.

Les malformations fœtales associées à l'exposition à l'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 (microphtalmie), cardiovasculaires (anomalies conotruncales telles que tétralogie de Fallot, transposition des gros vaisseaux, déficits septaux), 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 :
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 isotrétinoïne, même en cas d'aménorrhée (voir rubrique 4.4).

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.

Fertilité

L'isotrétinoïne, aux doses 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 chez l'homme prenant de l'isotrétinoïne.

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

ISOCURAL pourrait avoir une influence sur la capacité à conduire et à utiliser des machines.

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

Des cas de somnolence, des étourdissements et des troubles visuels ont été rapportés dans de très rares cas. Les patients doivent être informés de ne pas conduire un véhicule, de ne pas utiliser de machines, ni participer à d'autres activités comportant des risques pour eux-mêmes ou pour les autres, s'ils ressentent ces effets indésirables.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
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. Certains de ces effets indésirables liés à l'utilisation de l'isotrétinoïne sont dose-

dépendants. D'une manière générale, les effets indésirables sont réversibles après diminution de la posologie ou interruption du traitement ; certains, cependant, persistent après l'arrêt du traitement.

Liste classifiée des effets indésirables
Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de système d'organe MedDRA et par fréquence. La convention suivante a été utilisée pour la classification des fréquences : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100 à <1/10), peu fréquent (≥1/1.000 à <1/100), rare (≥1/10.000 à <1/1.000), très rare (<1/10.000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections :	
Très rare	Infection bactérienne (cutanéo-muqueuse) à germes Gram positif
Affections hématologiques et du système lymphatique :	
Très fréquent	Anémie, augmentation de la vitesse de sédimentation des cellules sanguines rouges, thrombopénie, thrombocytose
Fréquent	Neutropénie
Très rare	Lymphoadénopathies
Affections du système immunitaire :	
Rare	Réactions allergiques cutanées, réactions anaphylactiques, hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
Très rare	Diabète sucré, hyperuricémie
Affections psychiatriques :	
Rare	Dépression, dépression aggravée, tendances agressives, anxiété et changement d'humeur
Très rare	Suicide, tentative de suicide, idées suicidaires, trouble psychotique, comportement anormal
Affections du système nerveux :	
Fréquent	Céphalées
Très rare	Hypertension intracrânienne bénigne, convulsions, somnolence, étourdissements
Affections oculaires :	
Très fréquent	Blépharite, conjonctivite, sécheresse oculaire, irritation oculaire
Très rare	Troubles visuels, vision floue, 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.
Affections de l'oreille et du labyrinthe :	
Très rare	Baisse de l'acuité auditive
Affections vasculaires :	
Très rare	Vascularite (par exemple maladie de Wegener, vascularite allergique)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
Fréquent	Epistaxis, sécheresse nasale, rhinopharyngite
	Bronchospasme (en particulier chez les patients

Très rare	asthmatiques), voix enrouée
Affections gastrointestinales :	
Très rare	Colite, iléite, sécheresse de la gorge, hémorragie digestive, diarrhée sanglante et maladie inflammatoire digestive, nausées, pancréatite (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)
Fréquence indéterminée	Fissure anale
Affections hépatobiliaires :	
Très fréquent	Elévation des transaminases (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)
Très rare	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Très fréquent	Chéilite, dermites, sécheresse de la peau, desquamation localisée, prurit, éruption érythémateuse, fragilité cutanée (lésions dues aux frottements)
Rare	Alopécie
Très rare	Acné fulminante, aggravation de l'acné (flambée de l'acné), érythème (facial), exanthème, anomalies de la texture des cheveux, hirsutisme, dystrophies unguéales, péri-onyxis, réactions de photosensibilité, botryomycome, hyperpigmentation, hypersudation
Fréquence indéterminée	Erythème polymorphe (EP), syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), nécrolyse épidermique toxique (NET), Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :	
Très fréquent	Arthralgies, myalgies, douleurs dorsales (notamment chez les adolescents)
Très rare	Arthrites, calcinose (calcifications des ligaments et des tendons), soudure prématurée des épiphyses, exostoses (hyperostose), réduction de la densité osseuse, tendinites, rhabdomyolyse
Fréquence indéterminée	Sacro-iliite
Affections du rein et des voies urinaires :	
Très rare	Glomérulonéphrite
Fréquence indéterminée	Urétrite
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquence indéterminée	Dysfonctionnement sexuel, y compris dysfonctionnement érectile et baisse de la libido, Gynécomastie Sécheresse vulvo-vaginale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Très rare	(Formation accrue de) tissu granulomateux, malaise
Investigations :	
Très fréquent	Elévation des triglycérides sanguins, diminution

	des lipoprotéines de haute densité
Fréquent	Elévation du cholestérol sanguin, élévation de la glycémie, hématurie, protéinurie
Très rare	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 :

L'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

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 disparaissent sans nécessiter de traitement.

5. PROPRIÉTÉS 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.

Efficacité
L'hypercornification de l'épithélium du follicule pilosébacé entraîne la desquamation de cornéocytes dans le canal avec blocage par kératine et un excès de sébum. Il s'ensuit une formation de comédons et éventuellement des lésions inflammatoires. L'isotrétinoïne inhibe la prolifération des sébocytes et semble agir dans l'acné en rétablissant leur programme de différenciation ordonné. Le sébum est le substrat essentiel à la croissance de *Propionibacterium* acnes; de ce fait, la diminution de la production de sébum inhibe la colonisation du canal par cette bactérie.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption digestive de l'isotrétinoïne est variable, proportionnelle à la posologie pour les doses thérapeutiques. La biodisponibilité absolue de l'isotrétinoïne 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 complet, 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 plasmatiques d'isotrétinoïne et de trétinoïne). D'autres métabolites mineurs comprennent des dérivés glycuro-conjugués. La 4-oxoisotrétinoïne est le principal métabolite. 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 de l'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. Aucune isoforme ne semble avoir un rôle prédominant. L'isotrétinoïne et ses métabolites n'ont pas d'influence significative sur l'activité CYP.

Elimination
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 terminale de la substance inchangée est en moyenne de 19 heures. La demi-vie d'élimination terminale de la 4-oxo-isotrétinoïne est plus longue, avec une moyenne de 29 heures.

L'isotrétinoïne est une rétinoïde 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 populations 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 dose élevée. Le spectre des effets secondaires de l'isotrétinoïne chez les rongeurs ressemble étroitement à celui de la vitamine A, mais sans les calcifications massives des tissus et organes 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 le retrait de l'isotrétinoïne. Même les animaux en mauvais état général se sont largement rétablis en une à deux semaines.

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

En raison du potentiel tératogène de l'isotrétinoïne, l'administration à des femmes en âge de procréer a des conséquences thérapeutiques (voir rubriques 4.3 « Contre-indications », 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et 4.6 « Grossesse et allaitement »).

Fertilité

L'isotrétinoïne administrée par voie orale à des rats à des doses allant jusqu'à 32 mg/kg/j (soit 5,3 fois la Dose Maximale Recommandée chez l'Homme) n'a aucun effet indésirable sur la fonction gonadique, la fertilité, la gestation et la parturition.

Chez le chien, une atrophie testiculaire est constatée après administration d'isotrétinoïne par voie orale pendant environ 30 semaines à des doses de 20 ou 60 mg/kg/j (soit respectivement 10 ou 30 fois la Dose Maximale Recommandée chez l'Homme). En général, on observe une dépression appréciable de la spermatogenèse au niveau microscopique, mais on retrouve toutefois des spermatozoïdes dans tous les testicules examinés et aucun cas de tubules complètement atrophiques n'a été observé.

Néanmoins, les données précliniques s'avèrent dépendantes de l'espèce et donc non pertinentes pour l'homme, pour lequel il a été montré que le traitement par l'isotrétinoïne n'a aucune incidence sur la fertilité.

Mutagénicité
L'isotrétinoïne n'a pas montré d'effets mutagènes ou carcinogènes pendant des tests sur des animaux, respectivement *in vitro et in vivo*.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

ISOCURAL 5 mg, 20 mg et 40 mg : composition de l'enveloppe de la capsule : gélatine, glycérol, eau purifiée, oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane à 50% (E171) dans du glycérol.

ISOCURAL 10 mg : composition de l'enveloppe de la capsule : gélatine, glycérol, eau purifiée, oxyde de fer rouge (E172).

Composition de l'encre noire : Alcool SDA 35, propylène glycol (E1520), 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. A conserver dans l'emballage d'origine. Conserver l'emballage soigneusement fermé à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Isocural 5mg, 10 mg, 20mg : 28, 30, 50, 56 et 60 capsules molles sous blister thermoformé (PVC/PE/PVDC), scellé avec une feuille d'aluminium.

Isocural 40 mg : blister PVC/PE/PVDC/Aluminium. Blister de 30 capsules molles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et 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 MARCHÉ

Pierre Fabre Médicament
Les Cauquillous
81500 Lavaur
France

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

5 mg: BE280402
10 mg: BE280411
20 mg: BE280427
40 mg: BE334047

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

Isocural 5 mg, 10 mg, 20 mg
Date de première autorisation : 27 février 2006

Date de dernier renouvellement : 15 février 2007
Isocural 40 mg
Date de première autorisation : 20 février 2009
Date de dernier renouvellement : 12 février 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06/2026
Date d'approbation AFMPS : 06/2026