

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Isotrétinoïne EG 10 mg capsules molles

Isotrétinoïne EG 20 mg capsules molles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque capsule molle contient 10 mg (ou 20 mg) d'isotrétinoïne.

Isotretinoïne EG 10 mg:

Excipients à effet connu: Chaque capsule molle contient 132,80 mg d'huile de soja, 5,31 mg de sorbitol (E 420) et 0,0026 mg de rouge Ponceau 4R (E 124).

Isotretinoïne EG 20 mg:

Excipients à effet connu: Chaque capsule molle contient 265,60 mg d'huile de soja, 16,99 mg de sorbitol (E 420) et 0,3360 mg de rouge Ponceau 4R (E 124).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle

Isotrétinoïne EG 10 mg:

Capsule molle en gélatine, allongée, de teinte violet clair, contenant un liquide épais opaque jaune/orange.

Isotrétinoïne EG 20 mg:

Capsule molle en gélatine, allongée, de teinte châtain, contenant un liquide épais opaque jaune/orange.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Formes sévères d'acné (comme l'acné nodulaire ou l'acné conglobata présentant un risque de cicatrice indélébile) résistantes à une cure appropriée de traitement classique avec des antibiotiques systémiques en association avec un traitement topique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

L'isotrétinoïne peut être prescrite uniquement sous la surveillance d'un médecin qui a l'expérience de l'utilisation de rétinoïdes systémiques pour le traitement de l'acné sévère et qui connaît parfaitement les risques d'un traitement à l'isotrétinoïne et la nécessité de contrôles réguliers.

Adultes, y compris adolescents et personnes âgées

Le traitement par isotrétinoïne doit être instauré avec une dose quotidienne de 0,5 mg/kg. La réponse thérapeutique à l'isotrétinoïne et certains 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 1,0 mg/kg par jour.

Les taux de rémission à long terme et de rechute dépendent plus de la dose cumulée totale que de la durée du traitement ou de la posologie quotidienne. Il a été démontré qu'aucun bénéfice supplémentaire notable ne peut être attendu au-delà d'une dose de traitement cumulée de plus de 120-150 mg/kg. La durée du traitement dépend de la dose quotidienne individuelle. Une cure de traitement de 16-24 semaines suffit habituellement à atteindre la rémission.

Chez la majorité des patients, un seul cycle de traitement permet d'arriver à une disparition complète de l'acné. En cas de rechute confirmée, une nouvelle cure de traitement à l'isotrétinoïne peut être envisagée, avec la même posologie quotidienne et la même dose thérapeutique cumulée. Etant donné que l'amélioration de l'acné peut se poursuivre jusqu'à 8 semaines après l'arrêt du traitement, on ne peut envisager de nouvelle cure avant la fin de ce délai.

Patients en insuffisance rénale sévère

Chez les patients en insuffisance rénale sévère, le traitement doit être instauré avec une dose inférieure (p. ex. 10 mg/jour). La dose sera ensuite augmentée avec maximum 1 mg/kg/jour ou jusqu'à la dose maximale tolérée par le patient (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Ce produit n'est pas indiqué dans le traitement de l'acné prépubérale et n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 12 ans, vu le manque de données en ce qui concerne l'efficacité et l'innocuité.

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 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

Les capsules doivent être prises une à deux fois par jours au cours du repas.

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 s'il est satisfait à toutes les conditions du Programme de prévention de la grossesse (voir rubrique 4.4).

Isotrétinoïne EG est également contre-indiquée chez les patients ayant une hypersensibilité à l'isotrétinoïne ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Isotrétinoïne EG contient de l'huile de soja raffinée et de l'huile de soja partiellement hydrogénée. Par conséquent, Isotrétinoïne EG est contre-indiquée chez les patients allergiques au soja ou aux arachides.

L'isotrétinoïne est également contre-indiquée chez les patients souffrant:

- d'insuffisance hépatique
- d'hyperlipidémie
- d'hypervitaminose A
- ou traités en même temps avec des tétracyclines (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets tératogènes

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

Isotrétinoïne EG 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 TERATOGENE.

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 (comme l'acné nodulaire, l'acné conglobata ou une acné susceptible de laisser des cicatrices définitives) résistante à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique (voir rubrique 4.1).
- 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 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, telle que dispositif intra-utérin ou implant), ou de deux méthodes de contraception complémentaires (si leur efficacité dépend de l'utilisatrice/eur, telles que contraceptif oral et préservatif), 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 en mesure d'appliquer des mesures de contraception efficaces.
- 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 Isotrétinoïne EG.

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 de l'isotrétinoïne 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 telle que dispositif intra-utérin ou implant), ou de deux méthodes de contraception complémentaires (si leur efficacité dépend de l'utilisatrice/eur telles que contraceptif oral et préservatif) 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 telle que dispositif intra-utérin ou implant), ou deux méthodes de contraception complémentaires (si leur efficacité dépend de l'utilisatrice/eur telles que contraceptif oral et préservatif). 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

Conformément à la pratique locale, il est recommandé de pratiquer des tests de grossesse ayant une sensibilité d'au moins 25 mUI/mL sous surveillance médicale, qui doivent être effectués dans les 3 premiers jours du cycle menstruel, selon les modalités suivantes.

Avant le début du traitement

Afin d'exclure toute grossesse éventuelle avant le début de la contraception, il est recommandé d'effectuer un test de grossesse initial sous supervision médicale, et d'en consigner la date ainsi que le résultat. Chez les patientes avec des cycles menstruels irréguliers, le moment de ce test de grossesse doit être déterminée par l'activité sexuelle de la patiente, et être effectué environ 3 semaines après que la patiente a eu des rapports sexuels non protégés. Le prescripteur de l'isotrétinoïne doit fournir à sa patiente une information complète sur la contraception.

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 de prescription et à la délivrance

Chez les femmes en âge de procréer, la durée de prescription de Isotretinoïne EG 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 Isotretinoïne EG doivent avoir lieu le même jour. La délivrance de l'isotrétinoïne doit se faire au plus tard 7 jours après la rédaction de la prescription.

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 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 Isotretinoïne EG n'est pas suffisant pour être associé aux effets tératogènes de Isotretinoïne EG. Il doit être rappelé aux patients qu'ils ne doivent pas donner leur médicament à d'autres personnes, en particulier à des femmes.

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 la formation et le développement de l'embryon.

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 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 isotrétinoïne, 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 psychiques

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 oeuvre 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.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

Une exacerbation aiguë de l'acné est observée occasionnellement 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, il faut utiliser une crème solaire à facteur de protection élevé (au minimum SPF 15).

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 le 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 son arrêt, 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 crème hydratante sur la peau ainsi qu'un baume labial dès le début du traitement, étant donné que l'isotrétinoïne 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 suivis de près pour l'apparition de réactions cutanées sévères. Lorsqu'une réaction cutanée sévère est supposée, le traitement par isotrétinoïne doit être arrêté.

Réactions allergiques

Des réactions anaphylactiques ont été signalées exceptionnellement, dans certains cas après une exposition préalable aux rétinoïdes topiques. On a parfois rapporté des réactions cutanées allergiques. Des cas de vascularite allergique sévère, souvent avec purpura (ecchymotique ou pétechial) des extrémités et complications extracutanées, ont été rapportés. Les réactions allergiques sévères nécessitent l'interruption du traitement et une surveillance étroite.

Troubles oculaires

La sécheresse oculaire, l'opacité cornéenne, la diminution 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 ou de larmes artificielles. Une intolérance au port de lentilles de contact peut nécessiter le recours aux lunettes pendant la durée du traitement.

Une diminution de la vision nocturne a également été rapportée avec apparition brusque 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 parfois être nécessaire d'arrêter le traitement à l'isotrétinoïne.

Troubles musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os

Des myalgies, des arthralgies et une élévation du taux de créatine phosphokinase sérique ont été rapportés chez des patients traités par isotrétinoïne, surtout en cas d'activité physique intense (voir rubrique 4.8). Dans certains cas, cela peut progresser vers une rhabdomyolyse potentiellement fatale.

Des altérations squelettiques, telle qu'une soudure prématurée du disque épiphysaire, une hyperostose et des calcifications tendineuses et ligamentaires ont été constatées après l'administration de doses élevées durant plusieurs années pour traiter les troubles de la kératinisation. En général, les posologies quotidiennes, la durée du traitement et les doses totales dépassaient très largement chez ces patients 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 l'isotrétinoïne EG et un traitement approprié.

Hypertension intracrânienne bénigne

Des cas d'hypertension intracrânienne bénigne ont été observés, dont certains sont associés avec l'utilisation concomitante de tétracyclines (voir rubriques 4.3 et 4.5). Les manifestations et symptômes de l'hypertension intracrânienne bénigne incluent des céphalées, des nausées et des vomissements, des troubles de la vision et un œdème papillaire. Les patients qui développent une hypertension intracrânienne bénigne doivent interrompre immédiatement la prise d'isotrétinoïne.

Troubles hépato-biliaires

Les enzymes hépatiques doivent être contrôlés avant le début du traitement, ainsi qu'un mois après le début de celui-ci, et ensuite tous les 3 mois, à moins qu'un contrôle plus fréquent se justifie du point de vue clinique.

Des élévations transitoires et réversibles des transaminases hépatiques ont été observées. Très souvent, 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 significative et persistante des valeurs des transaminases, il faut envisager une réduction de la posologie, voire un arrêt du traitement.

Insuffisance rénale

L'insuffisance et la défaillance rénales n'ont pas d'influence sur la pharmacocinétique de l'isotrétinoïne. L'isotrétinoïne peut donc être administrée à des patients insuffisants rénaux. Il est toutefois recommandé de commencer le traitement à faible dose et de l'augmenter progressivement jusqu'à la posologie maximale tolérable (voir rubrique 4.2).

Troubles du métabolisme lipidique

Les lipides sanguins doivent être contrôlés (à jeun) avant le début du traitement, 1 mois après le début de celui-ci, et ensuite à intervalles de 3 mois, à moins qu'un contrôle plus fréquent se justifie du point de vue clinique. Il peut se produire une augmentation des taux de lipides sériques; ceux-ci reviennent habituellement à la normale après une réduction de la posologie ou un arrêt du traitement; ils peuvent également se normaliser avec des mesures diététiques.

L'isotrétinoïne a été associée avec une augmentation des triglycérides sériques. L'interruption de l'isotrétinoïne est nécessaire s'il n'est pas possible de contrôler l'hypertriglycémie à un niveau acceptable, ou s'il survient des signes de pancréatite (voir rubrique 4.8). Des taux supérieurs à 800 mg/dl ou 9 mmol/l peuvent être associés à une pancréatite aiguë, qui peut être fatale.

Troubles gastro-intestinaux

L'isotrétinoïne a été associée aux maladies inflammatoires digestives (dont l'iléite régionale) chez des patients sans antécédents de troubles intestinaux. Les patients souffrant de diarrhée sévère (hémorragique) doivent interrompre immédiatement le traitement à l'isotrétinoïne.

Information sur certains excipients:

L'huile de soja (voir rubrique 4.3) et le rouge Ponceau 4R (E124) peuvent provoquer des réactions allergiques. Les capsules contiennent du sorbitol (E 420). Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

Patients à haut risque

Des contrôles plus fréquents des taux de lipides sanguins et/ou de la glycémie peuvent être nécessaires chez les patients souffrant de diabète, d'obésité, de problèmes d'alcool ou de troubles du métabolisme lipidique traités à l'isotrétinoïne. Une élévation de la glycémie à jeun a été observée et des cas de diabète sont apparus pendant le traitement à l'isotrétinoïne.

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

Les patients ne peuvent pas prendre en même temps de la vitamine A à cause du risque d'hypervitaminose A.

Des cas d'hypertension intracrânienne bénigne (pseudotumor cerebri) ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'isotrétinoïne et de tétracyclines. Il convient donc d'éviter le traitement concomitant avec des tétracyclines (voir les rubriques 4.3 et 4.4).

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La grossesse constitue une contre-indication absolue au traitement par isotrétinoïne (voir rubrique 4.3). Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant et jusqu'à un mois après l'arrêt du traitement. S'il se produit une grossesse, en dépit des mesures contraceptives, pendant le traitement à l'isotrétinoïne ou dans le mois qui suit son arrêt, il existe un très grand risque de malformations majeures chez le fœtus.

Les malformations fœtales associées à l'exposition à l'isotrétinoïne incluent 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 (malformations cono-trunciales telles que tétralogie de Fallot, transposition des grands vaisseaux, communications ventriculaires), des anomalies du thymus et des glandes parathyroïdes. Il existe également un risque accru d'avortement spontané.

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

Allaitement

Comme l'isotrétinoïne est une molécule hautement lipophile, elle passe très probablement dans le lait maternel. Etant donné le risque d'effets secondaires chez l'enfant exposé via le lait de la mère, l'emploi d'isotrétinoïne est contre-indiqué chez les mères qui allaitent.

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

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

Une baisse de la vision nocturne a été observée chez certains cas au cours du traitement par isotrétinoïne; dans de rares cas, elle persiste après l'arrêt du traitement (voir les rubriques 4.4 et 4.8). Comme les premiers symptômes peuvent se manifester soudainement, 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.

Une somnolence, des vertiges et des troubles visuels ont été très rarement rapportés. Les patients doivent être avertis que, s'ils sont affectés par ces effets, ils ne doivent ni conduire ni utiliser des machines ni participer à des activités où les symptômes pourraient comporter un risque pour eux-mêmes ou pour les autres.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Certains effets associés à l'emploi d'isotrétinoïne sont dose-dépendants. La plupart des effets secondaires sont réversibles après diminution de la posologie ou interruption du traitement; certains effets indésirables peuvent cependant persister après l'arrêt du traitement. Les symptômes suivants constituent les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'isotrétinoïne: sécheresse de la peau, sécheresse des muqueuses, p. ex. labiale (chéilite), nasale (épistaxis) et oculaire (conjonctivite).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

L'incidence des effets indésirables calculée à partir des données d'études cliniques poolées impliquant 824 patients et des données post-commercialisation est présentée dans le tableau ci-dessous. Les effets indésirables sont listés ci-dessous par système organe classe (SOC) et par fréquence, selon les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$) et indéterminé (ne peut être estimé à partir des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence et SOC, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Liste récapitulative des effets indésirables chez les patients traités par isotrétinoïne

Système Organe Classe	Très fréquent	Fréquent	Rare	Très rare	Indéterminé*
Infections				Infection bactérienne (cutanéomuqueuse) à germes Gram positif	
Troubles de la circulation sanguine et lymphatique	Thrombopénie, anémie, thrombocythémie, augmentation de la vitesse de sédimentation des globules rouges	Neutropénie		Lymphadénopathies	
Troubles du système immunitaire			Réactions Anaphylactiques, hypersensibilité, réactions allergiques cutanées		
Troubles du métabolisme et de la nutrition				Diabète, hyperuricémie	
Troubles			Dépression,	Suicide, tentative de	

psychiatriques			dépression aggravée, tendance agressive, anxiété, changements d'humeur	suicide, idées suicidaires, trouble psychotique, comportement anormal	
Troubles du système nerveux		Céphalées		Hypertension intracrânienne bénigne, convulsions, somnolence, vertige	
Troubles oculaires	Blépharite, conjonctivite, sécheresse oculaire, irritation oculaire			Cedème papillaire (témoignant d'une hypertension intracrânienne bénigne), cataracte, achromatopsie (altération de la vision des couleurs), intolérance au port des lentilles de contact, opacités cornéennes, baisse de la vision nocturne, kératite, photophobie, troubles visuels, vision floue	
Troubles de l'oreille et du conduit auditif				Baisse de l'acuité auditive	
Troubles vasculaires				Vascularite (par exemple maladie de Wegener, vascularite allergique)	
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		Rhinopharyngite, Epistaxis, Sécheresse nasale		Bronchospasme (en particulier chez les patients asthmatiques), Voix enrouée	
Troubles gastrointestinaux				Maladie inflammatoire digestive, colite, iléite, pancréatite, hémorragie digestive, diarrhée sanglante, nausées, sécheresse de la gorge (voir section 4.4)	
Troubles hépatobiliaires	Elévation des transaminases (voir section 4.4)			Hépatite	
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	Prurit, éruption érythémateuse, dermites, chéilite, sécheresse de la peau, desquamation localisée, fragilité cutanée (lésions		Alopécie	Acné fulminans, aggravation de l'acné, érythème (facial), exanthème, anomalies de la texture des cheveux, hirsutisme,	Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell

	dues aux frottements)			dystrophies unguéales, périonyxis, réactions de photosensibilité, botriomycome, hyperpigmentation, hypersudation	
Effets musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgies, myalgies, douleurs dorsales (notamment chez les enfants et les adolescents			Arthrites, calcinose (calcifications des ligaments et des tendons), soudure prématurée des épiphyses, exostoses (hyperostose), réduction de la densité osseuse, tendinites	Rhabdomyolyse, Sacro-iliite
Troubles rénaux et urinaires				Glomérulonéphrite	Urétrite
Affections des organes de reproduction et du sein					Dysfonctionnement sexuel, y compris dysfonctionnement érectile et baisse de la libido, gynécomastie, sécheresse vulvo-vaginale
Troubles généraux et accidents liés au site d'administration				Formation accrue de tissus granulomateux, Malaise	
Investigations	Elévation des triglycérides sanguins, diminution des lipoprotéine de haute densité circulantes	Elévation du cholestérol sanguin, élévation de la glycémie, hématurie, protéinurie		Augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase	

* ne peut être estimée à partir 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 peuvent se manifester en cas de surdosage accidentel. Les symptômes de toxicité aiguë de vitamine A incluent des céphalées intenses, des nausées ou vomissements, une

somnolence, une irritabilité et un prurit. Les signes et symptômes d'un surdosage accidentel ou intentionnel à l'isotrétinoïne seront probablement comparables. Normalement, ces symptômes sont réversibles et disparaissent sans nécessiter de traitement.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: préparations antiacnéiques à usage systémique.

Code ATC: DI0BA01

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. Il a cependant été établi que l'amélioration observée dans le tableau clinique de l'acné sévère est associée à une suppression de la production de sébum et à une diminution histologiquement prouvée de la taille de ces glandes. En outre, il a été démontré que l'isotrétinoïne exerce un effet anti-inflammatoire au niveau du derme.

Efficacité et sécurité clinique

Une hyperkératinisation de l'épithélium du canal pileaire entraîne un dégagement de kératinocytes dans l'infundibulum pileaire et rétention de kératine et d'un excès de sébum. Il s'ensuit une formation d'un comédon et éventuellement de lésions inflammatoires. L'isotrétinoïne freine la prolifération de sébocytes et semble efficace en cas d'acné par le rétablissement de la différenciation cellulaire normale. Le sébum constitue un substrat important à la croissance de *Propionibacterium acnes*; une réduction de la sécrétion de sébum freine la colonisation bactérienne du canal pileaire.

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 déterminée, étant donné que le médicament n'est pas disponible sous forme d'une préparation intraveineuse à usage humain. L'extrapolation des résultats obtenus chez le chien suggère cependant une biodisponibilité systémique variable et assez faible. Lorsque l'isotrétinoïne est prise au cours des repas, 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 %). Le volume de distribution de l'isotrétinoïne chez l'homme n'a pas été déterminé, étant donné que le médicament n'est pas disponible sous forme d'une préparation intraveineuse à usage humain. Peu d'informations sont disponibles concernant la distribution tissulaire d'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 d'environ 1,7 fois les concentrations sanguines, 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: 4-oxo-isotrétinoïne, trétinoïne, (acide tout-trans rétinoïque) et 4-oxo-trétinoïne. Ces métabolites ont montré une activité biologique dans plusieurs tests in vitro. Des essais cliniques ont montré que la 4-oxo-isotrétinoïne contribuait de façon significative à l'activité de l'isotrétinoïne (réduction des sécrétions sébacées malgré l'absence de modification des taux plasmatiques d'isotrétinoïne et de trétinoïne). D'autres métabolites mineurs comprennent des dérivés glycu-

conjugués. Le métabolite le plus important est la 4-oxo-isotrétinoïne, dont la concentration plasmatique à l'état d'équilibre est 2,5 fois supérieure à celle 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. On estime que 20 à 30 % d'une dose d'isotrétinoïne sont métabolisés par isomérisation.

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

Elimination

Après administration orale d'isotrétinoïne marquée, des quantités approximativement équivalentes ont été 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; le retour à des concentrations endogènes de rétinoïdes est atteint environ deux semaines après l'arrêt du traitement à l'isotrétinoïne.

Insuffisance hépatique

Comme l'isotrétinoïne est contre-indiquée chez les insuffisants hépatiques, peu de données sont disponibles sur la cinétique de l'isotrétinoïne chez ces patients.

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 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, d'environ 3000 mg/kg chez la souris, et de plus de 4000 mg/kg chez le rat.

Toxicité chronique

Lors d'études à long terme de plus de 2 ans chez le rat (posologies d'isotrétinoïne de 2, 8 et 32 mg/kg/j), on a constaté une chute partielle des poils et une augmentation des triglycérides plasmatiques dans le groupe à doses élevées. Le spectre des effets secondaires de l'isotrétinoïne chez les rongeurs ressemble donc fortement celui de la vitamine A, mais sans les calcifications massives des tissus et des 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 observés du syndrome d'hypervitaminose A étaient spontanément réversibles après l'arrêt de l'isotrétinoïne. Même l'altération de l'état général chez certains animaux a largement régressé en 1 à 2 semaines.

Térogénicité

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

Le caractère tératogène de l'isotrétinoïne entraîne des conséquences thérapeutiques pour l'administration à la femme en âge de procréer (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.6).

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,
all-rac- α -tocophérol,
EDTA disodique,
butylhydroxyanisol,
huile végétale hydrogénée,
huile de soja partiellement hydrogénée,
cire jaune d'abeille.

Enveloppe de la capsule

Capsules 10 mg:

gélatine,
glycérol,
sorbitol (E 420),
rouge Ponceau 4R (E 124),
Oxyde de fer noir (E 172),
dioxyde de titane (E 171).

Capsules 20 mg:

gélatine,
glycérol,
sorbitol (E420),
rouge Ponceau 4R (E 124),
carmin indigo (E 132),
dioxyde de titane (E 171).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette PVC/PVDC/feuille d'aluminium avec 5, 10, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60 ou 100 capsules.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Isotretinoïne EG 10 mg capsules molles: BE266296
Isotretinoïne EG 20 mg capsules molles: BE270173

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

Date de première autorisation: 27/09/2004.
Date de dernier renouvellement: 13/10/2008

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 03/2024.
Date de mise à jour du texte : 01/2024.