

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Roaccutane 10 mg capsules molles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque capsule molle contient 10 mg d'isotrétinoïne

Excipients à effet notable :

Contient de l'huile de soja (raffinée, hydrogénée et partiellement hydrogénée) et du sorbitol.

Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsules molles

Capsules 10 mg : Capsules ovales, opaques, rouge-brun avec ROA 10 marqué à l'encre noire.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Acnés sévères (telles qu'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

Posologie

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.

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

Population pédiatrique

Roaccutane ne sera pas utilisé dans le traitement de l'acné prépubertaire et n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 12 ans, vu le manque de données en ce qui concerne l'efficacité et l'innocuité.

Adultes, y compris 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 dépendant 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/jour.

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

Chez la majorité des patients, une guérison complète de l'acné est obtenue après une seule cure. En cas de rechute confirmée, une nouvelle cure d'isotrétinoïne peut être envisagée avec la même posologie quotidienne et la même dose thérapeutique cumulée. Comme l'amélioration de l'acné peut se poursuivre jusqu'à 8 semaines après l'arrêt du traitement, une nouvelle cure avant la fin de ce délai ne doit pas être envisagée.

Patients en insuffisance rénale

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

Patients intolérants

Chez les patients présentant une intolérance sévère à la dose recommandée, le traitement peut être poursuivi à une dose inférieure, exposant ainsi le patient à une plus longue durée de traitement 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.

4.3 Contre-indications

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

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

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

L'isotrétinoïne est également contre-indiquée en cas de

- Insuffisance hépatique,
- Hyperlipidémie,
- Hypervitaminose A,
- Association avec les tétracyclines (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets tératogènes

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

Roaccutane 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 (telle qu'acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'entraîner 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.
- 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), 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 patientes 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

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 Roaccutane 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 Roaccutane 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 Roaccutane n'est pas suffisant pour être associé aux effets tératogènes de Roaccutane.

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 fœtus des femmes enceintes transfusées.

Documents d'information

Afin d'aider les prescripteurs, les pharmaciens et les patients à éviter toute exposition fœtale 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'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 psychiatriques

Des cas de dépressions, dépressions aggravées, 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.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

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

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

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

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

Les patients doivent être informés d'utiliser, dès le début du traitement, une pommade ou une crème hydratante et un baume à lèvres, étant donné que l'isotrétinoïne est susceptible de provoquer un dessèchement de la peau et des lèvres.

Il y a eu des rapports post-commercialisation de réactions cutanées graves (par ex., érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell) associées à l'utilisation d'isotrétinoïne. Comme ces événements peuvent être difficiles à distinguer des autres réactions cutanées qui peuvent se produire (voir rubrique 4.8), les patients doivent être informés des signes et symptômes et étroitement surveillés pour des réactions cutanées graves. Si une réaction cutanée grave est suspectée, le traitement doit être interrompu.

Réactions allergiques

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

Troubles 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). Les patients souffrant de troubles de la vision doivent être orientés vers une consultation spécialisée en ophtalmologie. L'arrêt de l'isotrétinoïne est parfois nécessaire.

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

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

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

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 Roaccutane et un traitement approprié.

Hypertension intracrânienne bénigne

Des cas d'hypertension intracrânienne bénigne ont été observés chez des patients traités par isotrétinoïne. Certains sont survenus lors de l'utilisation concomitante de tétracyclines (voir rubriques 4.3 et 4.5). Les manifestations de l'hypertension intracrânienne bénigne comportent des céphalées, des nausées et des vomissements, des troubles visuels et un œdème papillaire. Le diagnostic d'hypertension intracrânienne bénigne impose l'interruption immédiate de l'isotrétinoïne.

Troubles 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 préthérapeutiques malgré la poursuite du traitement. Toutefois, en cas d'élévation significative et persistante des transaminases, une réduction de posologie voire une interruption de l'isotrétinoïne, doivent parfois être envisagées.

Insuffisance rénale

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

Troubles du métabolisme lipidique

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

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

Troubles gastro-intestinaux

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

Patients à haut risque

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

Excipients

Ce médicament contient 2,00 mg - 3,05 mg de sorbitol dans chaque capsule de 10 mg.

L'effet additif des produits administrés en concomitance contenant du sorbitol (ou du fructose) et l'apport alimentaire de sorbitol (ou de fructose) doit être pris en compte.

La teneur en sorbitol des médicaments à usage oral peut affecter la biodisponibilité d'autres médicaments à usage oral administrés de manière concomitante

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

L'administration concomitante d'isotrétinoïne et de vitamine A doit être évitée en raison 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. Par conséquent, un traitement concomitant par tétracyclines doit être évité (voir 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 rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La grossesse est une contre-indication absolue au traitement par isotrétinoïne (voir section 4.3). Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant et jusqu'à un mois après l'arrêt du traitement. La survenue, en dépit des mesures contraceptives, d'une grossesse au cours d'un traitement par Roaccutane ou dans le mois qui suit son arrêt, comporte un risque très élevé de malformations majeures chez le fœtus.

Les malformations fœtales associées au traitement par 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 (microphthalmie), cardio-vasculaires (anomalies conotruncales telles que tétralogie de Fallot, transposition des gros vaisseaux, communications interventriculaires), des anomalies du thymus et des glandes parathyroïdes. Il existe également une augmentation du risque d'avortement spontané.

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

Allaitement

Étant une molécule hautement lipophile, l'isotrétinoïne passe très probablement dans le lait maternel. Compte tenu des effets indésirables potentiels chez l'enfant exposé via le lait de la mère, Roaccutane est contre-indiqué au cours de l'allaitement (voir rubrique 4.3).

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.

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

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

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

Somnolence, vertiges et troubles visuels ont été très rarement rapportés. Les patients seront avertis que s'ils éprouvent ces effets, ils ne devraient pas conduire, faire fonctionner des machines ou prendre part à d'autres activités où les symptômes peuvent les mettre eux-mêmes ou les autres en danger.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Certains des effets indésirables associés à l'utilisation d'isotrétinoïne sont dose-dépendants. D'une manière générale, les effets indésirables sont réversibles après diminution de la posologie ou interruption du traitement ; cependant, certains peuvent persister après l'arrêt du traitement. Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors du traitement par isotrétinoïne sont : une sécheresse de la peau ; une sécheresse des muqueuses, notamment labiale (chéliite), 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 psychiatriques			Dépression, dépression aggravée, tendances agressives, anxiété, changements de l'humeur	Suicide, tentative de 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			Cédème 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 rubrique 4.4)	
Troubles hépatobiliaires	Elévation des transaminases (voir rubrique 4.4)			Hépatite	
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	Prurit, éruption érythémateuse, dermites, chéilite, sécheresse de la peau, desquamation localisée, fragilité cutanée (lésions dues aux frottements)		Alopécie	Acné fulminans, aggravation de l'acné, érythème (facial), exanthème, anomalies de la texture des cheveux, hirsutisme, dystrophies unguéales, péri-onyxis, réactions de photosensibilité, botriomycome, hyperpigmentation, hypersudation	Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell
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, gybécocomastie, 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 HDL 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 le système national de déclaration :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 Bruxelles	Boîte Postale 97 1000 Bruxelles Madou
---------------------------------------	---

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@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 sa toxicité aiguë soit faible, des signes d'hyper-vitaminose A pourraient survenir en cas de surdosage accidentel. Les symptômes d'hypervitaminose A comportent des céphalées intenses, des nausées ou vomissements, une somnolence, une irritabilité et un prurit. Les symptômes d'un surdosage accidentel ou intentionnel d'isotrétinoïne seraient probablement comparables ; on peut s'attendre à ce qu'ils soient réversibles et spontanément résolutifs.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Rétinoïde pour traitement de l'acné

Code ATC : D10B A01

Mécanisme d'action

L'isotrétinoïne est un stéréo-isomère de l'acide tout-trans rétinolique (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 et sécurité clinique

La constitution des comédons et éventuellement des lésions inflammatoires de l'acné passe par plusieurs étapes, dont une hyperkératinisation de l'épithélium du follicule pilosébacé puis une obstruction de l'infundibulum pileaire avec rétention de kératine et un excès de sébum. L'isotrétinoïne inhibe la prolifération des sébocytes et semble favoriser leur dé-différenciation en kératinocytes ; elle réduit donc la production de sébum, qui est le substrat essentiel à la croissance de *Propionibacterium acnes*, et de ce fait diminue la colonisation du canal pileaire par cette bactérie.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Distribution

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

Biotransformation

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

La transformation de l'isotrétinoïne en trétinoïne (acide tout-trans rétinolique) 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. Aucun isomère ne semble avoir un rôle prédominant. L'isotrétinoïne et ses métabolites n'ont pas d'influence significative sur l'activité CYP.

Élimination

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

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

Insuffisance hépatique

L'isotrétinoïne étant contre-indiquée chez les insuffisants hépatiques, peu de données sont disponibles sur la cinétique du médicament dans cette population de 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 précliniques

Toxicité aiguë

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

Toxicité chronique

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

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

Tératogenèse

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

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

Mutagenèse

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la capsule :

Cire d'abeille jaune ;
Huile de soja ;
Huile de soja hydrogénée ;
Huile de soja partiellement hydrogénée.

Enveloppe de la capsule :

Gélatine ;
Glycérol 85% ;
Karion 83 contenant du sorbitol (E420), du mannitol, de l'amidon hydrolysé hydrogéné ;
Dioxyde de titane (E 171) ;
Oxyde de fer rouge (E 172).

Encre d'impression sèche :

Shellac, modifié ;
Oxyde de fer noir (E 172) ;
Propylène glycol.

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, et conserver la plaquette thermoformée dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées duplex (PVC/PVDC)-aluminium contenant 20, 30, 50 ou 100 capsules

Certains conditionnements peuvent ne pas être commercialisés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Rapportez les capsules de Roaccutane non utilisées à votre pharmacien.

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

N.V. Roche S.A., Rue Dante 75, B-1070 Bruxelles, Belgique

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE130611 / LU : 2010010651 (numéro national : 0100393)

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

08.02.1985 / 10.07.2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 02/2024