

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
25 mai 2016***isotrétinoïne***CURACNE Gé 5 mg, capsule molle**

B/30 (CIP : 34009 358 125 6 8)

CURACNE Gé 10 mg, capsule molle

B/30 (CIP : 34009 358 131 6 9)

CURACNE Gé 20 mg, capsule molle

B/30 (CIP : 34009 358 136 8 8)

CURACNE 40 mg, capsule molle

B/30 (CIP : 34009 367 603 4 9)

Laboratoire PIERRE FABRE DERMATOLOGIE

Code ATC	D10BA01 (Rétinoïdes pour le traitement de l'acné)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) :</p> <p>CURACNE Gé 10 mg, capsule molle : 28/12/2001 CURACNE Gé 20 mg, capsule molle : 28/12/2001 CURACNE Gé 5 mg, capsule molle : 28/12/2001 CURACNE 40 mg, capsule molle : 18/01/2005</p> <p>Rectificatifs :</p> <ul style="list-style-type: none">- 25/07/2011 : modification des rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Effets indésirables ».- 20/04/2015 : modification de la rubrique « Effets indésirables » et « Conditions de prescription et délivrance ».- 21 et 24/08/2015 (modifications des rubriques relatives aux données cliniques et renforcement du message relatif au caractère obligatoire des tests de grossesse avant, tout au long du traitement et 5 semaines après son arrêt) <p>Plan de gestion des risques</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I</p> <p>Prescription initiale réservée aux spécialistes en dermatologie. Renouvellement non restreint.</p> <p><u>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.</u></p> <p>Pour les femmes en âge de procréer (<u>voir le programme de prévention de la grossesse</u>) :</p> <ul style="list-style-type: none">• la prescription nécessite préalablement le recueil de l'accord de soins et de contraception de la patiente et la remise d'un carnet-patient complété,• la prescription est limitée à un mois de traitement dont la poursuite nécessite une nouvelle prescription; elle est subordonnée à l'obtention d'un résultat négatif de test de grossesse, qui doit être réalisé tous les mois, dans les 3 jours précédant la prescription; la date et le résultat du test de grossesse doivent être mentionnés dans le carnet-patient,• la délivrance doit être effectuée au plus tard 7 jours après la prescription,• la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que toutes les mentions obligatoires suivantes figurent dans le carnet-patient :<ul style="list-style-type: none">- <u>lors de la première prescription</u> : Signature de l'accord de soins et de contraception. Mise en place d'au moins une méthode de contraception efficace depuis au moins un mois. Evaluation du niveau de compréhension de la patiente. Date du test de grossesse (hCG plasmatiques).- <u>lors des prescriptions suivantes</u> : Poursuite d'une contraception efficace. Evaluation du niveau de compréhension de la patiente. Date du test de grossesse (hCG plasmatiques).• la date de délivrance doit être mentionnée dans le carnet-patient. <p>Le programme de prévention de la grossesse de l'AMM comporte :</p> <ul style="list-style-type: none">- un formulaire d'accord des soins et de contraception pour les patientes- une notice- une brochure d'information sur la contraception,- un guide du médecin pour la prescription de l'isotrétinoïne,- une liste des points à vérifier pour la prescription- un guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne- un carnet-patient

Classification ATC	D10 D10B D10BA D10BA01	Préparations antiacnéiques Préparations anti-acnéiques à usage systémique Rétinoïdes pour le traitement de l'acné Isotrétinoïne
--------------------	---------------------------------	--

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 20/04/2011 par reconduction tacite.

Dans son dernier avis de renouvellement du 23/05/2012, la Commission a considéré que le SMR de CUNACNE restait important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 21/08/2010 au 20/08/2015).

Evénements psychiatriques :

Parmi les événements indésirables les plus fréquemment rapportés figurent les affections psychiatriques telles que suicides, idées suicidaires, tentatives de suicide, dépression, symptômes dépressifs, états dépressifs, dépression majeure et suicides dépressifs. Au vu des cas notifiés depuis la 1^{ère} commercialisation de CURACNE, il est très difficile de déterminer une relation de cause à effet en ce qui concerne les troubles de la dépression et les comportements suicidaires car l'acné sévère pourrait aussi faciliter l'apparition d'un trouble dépressif et la population traitée est particulièrement à risque de troubles dépressifs (adolescents et jeunes adultes). Ces observations ont conduit l'ANSM à demander à ce qu'un outil spécifique soit mis à la disposition

des prescripteurs afin de les aider à identifier les patients les plus à risque et à les rediriger si besoin vers un psychiatre (voir ci-dessous la modification du RCP du 20 avril 2015).

Dans la section 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » il est mentionné « qu'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 un recours à un traitement approprié si nécessaire. L'interruption de l'isotrétinoïne peut cependant être insuffisante pour maîtriser les symptômes et un bilan psychiatrique ou psychologique complémentaire peut alors être nécessaire.

Utilisation au cours de la grossesse :

Malgré les mesures mises en oeuvre par les laboratoires commercialisant les spécialités à base d'isotrétinoïne pour donner une information complète sur l'effet tératogène d'isotrétinoïne et sur la nécessité d'utiliser impérativement une méthode de contraception efficace débutée 1 mois avant et au moins 1 mois après le traitement, des cas de grossesses exposées à CURACNE continuent d'être rapportés (86 cas sur la période étudiée). La mauvaise compliance à la contraception reste la principale cause de grossesse sous isotrétinoïne.

► L'Afssaps a mis en place en 2009 une surveillance renforcée des médicaments à base d'isotrétinoïne par voie orale, axée sur le risque tératogène et les risques potentiels de troubles psychiatriques^{1,2}. Dans ce contexte, depuis janvier 2012, un point d'information et un « feuillet d'information patient » intitulé « ce qu'il faut savoir avant de commencer un traitement par isotrétinoïne » axé sur la prévention des grossesses et des effets psychiatriques sont mis en ligne par l'ANSM.

► Une étude de l'ANSM avait pour objectif principal de décrire le respect des recommandations relatives aux tests de grossesse (TG) chez les patientes âgées de 11 à 50 ans ayant débuté un traitement par isotrétinoïne orale en France entre 2007 et 2013¹. Une cohorte de 1 367 patientes a été constituée à partir de la base de données de l'Echantillon Généraliste de Bénéficiaires³, qui ont suivi au total 1 536 cures correspondant à 8 671 prescriptions délivrées. Près de 90 % n'ont reçu qu'une cure de traitement, 9 % deux cures. L'âge moyen était de 25,4 ± 9,0 ans. Près de 90 % des prescriptions pour lesquelles la spécialité médicale du prescripteur était connue (soit 94 % des prescriptions) émanaient d'un dermatologue et seulement 10 % d'un médecin généraliste. Si les recommandations sont globalement respectées lors de l'instauration du traitement (63⁴ à 82 %⁵ des patientes ont un TG identifié), elles le sont beaucoup moins au moment des renouvellements de prescription (32⁴ à 59 %⁵ des patientes ont un TG identifié pour chaque prescription) et encore moins après la fin du traitement (avec 12 % des patientes qui ont eu un TG entre 4 et 6 semaines après l'arrêt du traitement). Si on considère les 3 étapes (instauration, renouvellements, après l'arrêt du traitement) seulement 4 % des patientes ont eu tous les TG. Une prescription par un dermatologue était significativement associée à une meilleure observance qu'une prescription par

¹ ANSM. Isotrétinoïne et effets psychiatriques. 22/11/2007 : « De 1985 au 1^{er} novembre 2007, une quinzaine de cas de suicide et une vingtaine de cas de tentative de suicide ont été déclarés à la pharmacovigilance en France chez des patients traités par Roaccutane ou par l'un de ses génériques. Les cas de suicide concernent majoritairement des patients avec des antécédents psychiatriques tels qu'une dépression. Les études publiées n'ont pas permis à ce jour de démontrer une association entre la dépression et la prise d'isotrétinoïne. De même, l'analyse réalisée en 2005 au niveau européen sur l'ensemble des données disponibles (données animales, données issues des essais cliniques et données recueillies depuis la commercialisation) n'a pas établi d'association entre traitement par isotrétinoïne et dépression...L'Afssaps rappelle que les modifications successivement apportées aux conditions d'utilisation de l'isotrétinoïne ont conduit à l'envoi d'une lettre aux prescripteurs recommandant une vigilance particulière vis à vis des patients présentant des antécédents psychiatriques, et préconisant l'arrêt précoce de l'isotrétinoïne en cas de signes évocateurs de dépression. »

² Afssaps. Point d'information sur isotrétinoïne et la survenue éventuelle de troubles Psychiatriques. Mai 2009.

³ Echantillon permanent représentatif des bénéficiaires protégés par l'Assurance Maladie. Cette base compte actuellement plus de 600 000 bénéficiaires et contient des informations anonymes sur les caractéristiques sociodémographiques et les consommations de soins.

⁴ Sur la base des recommandations du PPG : dans les 3 jours précédant la prescription, avec une délivrance du médicament dans les 7 jours suivant la prescription.

⁵ Sur la base de critères moins restrictifs : de 10 jours avant la délivrance à 3 jours après la délivrance du médicament.

un médecin généraliste (Odds Ratio : 2,83 [1,83-4,37] à l'instauration et 2,64 [1,70-4,08] pour les renouvellements (cf tableau 1).

Tableau 1 : déterminants d'une mauvaise observance des tests de grossesse (TG) sur la base des critères du programme de prévention des grossesses (PPG)

Prescripteur	Pas de TG (n = 502)	TG (n = 865)	p	Analyse multivariée OR [IC _{95%}]
A l'instauration du traitement				
Dermatologue	32,3	67,7	<0,0001	1,0
Médecin généraliste	62,9	37,1		2,83 [1,83-4,37]
Lors du renouvellement				
Dermatologue	27,3	72,7	<0,0001	1,0
Médecin généraliste	59,3	40,7		2,64 [1,70-4,08]

Le respect des recommandations relatives aux TG s'est globalement amélioré depuis 2007 (55,0% de TG en 2007 à 65,3% de TG en 2013 à l'instauration de la cure 1).

■ Une publication⁶ fait le point sur l'évolution de l'incidence des grossesses exposées à l'isotrétinoïne en France, au travers des bilans successifs de pharmacovigilance et de la mise en place des mesures de minimisation du risque de grossesse. Depuis 1995, le centre régional de pharmacovigilance de Tours, chargé du suivi de pharmacovigilance des grossesses exposées à l'isotrétinoïne, a effectué 5 études couvrant l'ensemble de la période de commercialisation de l'isotrétinoïne⁷. Malgré la mise en place de plusieurs mesures de réduction du risque, ces 5 études ont toutes montré qu'il persistait un nombre élevé de grossesses exposées à l'isotrétinoïne (cf tableau 2 et tableau 3).

Le dernier renforcement du programme de prévention des grossesses mis en place en France en mars 2010 semble s'être traduit par un infléchissement de l'incidence des grossesses exposées qui nécessite d'être confirmé en raison de la trop courte période d'étude. Toutefois, cette diminution n'a porté que sur les grossesses débutées moins d'un mois après l'arrêt de l'isotrétinoïne et sur les grossesses débutées pendant le traitement, témoignant peut être d'une meilleure information et/ou compréhension des patientes sur la nécessité d'une contraception et de sa poursuite 1 mois après l'arrêt de l'isotrétinoïne. En revanche, l'incidence des grossesses débutées avant le traitement est restée stable et la part des femmes sans contraception, d'environ 30 %, n'a pas diminué par rapport à l'étude précédente. Dans les 2 dernières études (étude 4 et étude 5), la proportion de grossesses menées à terme malgré une exposition à l'isotrétinoïne pendant la période à risque (respectivement 22 % et 23 %) est élevée pour un médicament classé comme tératogène puissant. L'incidence des malformations estimées dans l'étude est de 3,6 % (bien inférieure à l'incidence communément admise d'environ 30 %) mais ces études ne peuvent pas être utilisées pour estimer une incidence.

⁶ Rouzès A. Jonville-Béra AP. Isotrétinoïne et grossesse : bilan français de 25 années de suivi. *Thérapie* 2014;69:53-63.

⁷ En France, l'isotrétinoïne per os a été initialement commercialisée en 1984 sous le nom de ROACCUTANE.

Tableau 2 : évolution de l'incidence des grossesses exposées à l'isotrétinoïne (n = 749)

	Etude 1	Etude 2	Etude 3	Etude 4	Etude 5	
Période couverte	1987 à juin 1995	mars 1997 à décembre 1998	janvier 1999 à décembre 2002	janvier 2003 à décembre 2006	janvier 2007 à décembre 2011	
					Avant RPPG** :	Après RPPG** :
Durée de l'étude	102 mois	22 mois	48 mois	48 mois	29 mois	31 mois
Nombre de grossesses exposées	318	37	103	147	83	47
Ventes isotrétinoïne (kg)	-	1 176	3 000	2 755	2 866	1 259
					1 607	1 259
Incidence totale estimée (pour 1 000 femmes exposées)						
minimum [IC 95 %]*	0,20 [0,18 - 0,21]	0,31 [0,21 - 0,42]	0,32 [0,26 - 0,38]	0,41 [0,34 - 0,49]	0,44 [0,35 - 0,54]	0,32 [0,23 - 0,42]
maximum [IC 95 %]*	0,80 [0,70 - 0,90]	0,93 [0,63 - 1,25]	0,96 [0,77 - 1,15]	1,24 [1,04 - 1,46]	1,31 [1,05 - 1,63]	0,95 [0,70 - 1,25]
Grossesses débutées moins d'un mois après arrêt de l'isotrétinoïne	n = 104 (33 %) 0,06 [0,04 - 0,08] 0,30 [0,23 - 0,33]	n = 8 (22 %) 0,07 [0,03 - 0,13] 0,20 [0,09 - 0,40]	n = 38 (37 %) 0,12 [0,08 - 0,16] 0,35 [0,24 - 0,48]	n = 34 (23 %) 0,09 [0,06 - 0,13] 0,28 [0,19 - 0,40]	n = 21 (31 %) 0,11 [0,07 - 0,17] 0,33 [0,20 - 0,50]	n = 11 (26 %) 0,07 [0,04 - 0,13] 0,21 [0,11 - 0,38]
Grossesses débutées pendant le traitement par isotrétinoïne	n = 163 (51 %) 0,10 [0,03 - 0,11] 0,40 [0,33 - 0,49]	n = 10 (27 %) 0,15 [0,08 - 0,23] 0,45 [0,24 - 0,69]	n = 44 (43 %) 0,13 [0,10 - 0,18] 0,41 [0,29 - 0,54]	n = 89 (61 %) 0,25 [0,20 - 0,30] 0,75 [0,60 - 0,92]	n = 37 (55 %) 0,19 [0,14 - 0,27] 0,58 [0,41 - 0,80]	n = 24 (57 %) 0,15 [0,10 - 0,23] 0,46 [0,30 - 0,69]
Grossesses en cours avant le traitement par isotrétinoïne	n = 51 (16 %) 0,03 [0,02 - 0,04] 0,10 [0,03 - 0,17]	n = 11 (30%) 0,09 [0,05 - 0,16] 0,28 [0,14 - 0,50]	n = 19 (18%) 0,06 [0,03 - 0,09] 0,18 [0,10 - 0,27]	n = 24 (16 %) 0,06 [0,04 - 0,10] 0,20 [0,12 - 0,30]	n = 9 (13 %) 0,05 [0,02 - 0,09] 0,14 [0,06 - 0,27]	n = 7 (17 %) 0,05 [0,02 - 0,14] 0,14 [0,05 - 0,28]

* posologie minimale [0,5 mg/kg/j pendant 4 mois] et posologie maximale [1 mg/kg/j pendant 6 mois]

** RPPG : renforcement du programme de prévention des grossesses

D'après Rouzès A. Jonville-Béra AP. Isotrétinoïne et grossesse : bilan français de 25 années de suivi. *Thérapie* 2014 janvier-février ; 69(1) :53-63.

Tableau 3 : évolution des grossesses exposées à l'isotrétinoïne pour chaque étude

	Étude 1	Étude 2	Étude 3	Étude 4	Étude 5	Total
Période	1987/ 1995	1997/ 1998	1999/ 2002	2003/ 2006	2007/ 2011	
Grossesses exposées pendant la période à risque	318	37	103	147	136	741
Grossesses avec issue connue	245 (77 %)	28 (76 %)	69 (67 %)	103 (70 %)	108 (79 %)	553 (75 %)
Fausses couches spontanées	6	2	2	7	9	26
Interruptions de grossesses	199 (81 %)	24 (86 %)	60 (87 %)	73 (71 %)	74 (69 %)	430 (78 %)
Mort <i>in utero</i>	0	0	0	0	1	1
IMG pour malformation	?	5 (18 %)	3 (4 %)	2 (2 %)	1 (1 %)	11 (2 %)
Naissances						
- sans malformations	33 (13 %)	2 (7 %)	6 (9 %)	20 (19 %)	24 (22 %)	85 (15 %)
- avec malformations	7	0	1	3	0	11
Fœtus avec malformations*	7/40	5/12	4/16	5/44	1/28	22/133
incidence	17 %	41 %	25 %	11 %	3,6 %	16 %
[IC à 95 %]**	[7-33]	[15-72]	[7-52]	[4-25]	[0,1-18]	[10-23]

* rapporté au nombre de naissance et au nombre d'IMG avec examen anatomopathologique

** incidence estimée sur les appels prospectifs et rétrospectifs (car données insuffisantes pour ne *retenir que les appels prospectifs*)

D'après Rouzès A. Jonville-Béra AP. Isotrétinoïne et grossesse : bilan français de 25 années de suivi. *Thérapie* 2014 janvier-février ; 69(1) :53-63.

Les enquêtes de pharmacovigilance entre 1987 et 2011 retrouvent 741 grossesses exposées pendant la période à risque, dont 430 (78 %) interrompues et 11 (2 %) ayant conduit à des naissances avec des malformations. En colligeant l'ensemble des malformations observées au cours des 5 études, l'incidence globale des malformations, sur 553 grossesses exposées d'évolution connue, est de 14 %, plus proche des estimations initiales faites par Lammer⁸ et Dai⁹. Selon les auteurs, les insuffisances portent autant sur la prescription (absence de contraception ou de prescription du test de grossesse), sur l'information incomplète ou non comprise de la patiente et sur la délivrance de l'isotrétinoïne qui ne devrait pas avoir lieu lorsque les conditions de prescription ne sont pas toutes respectées. Le carnet patiente, qui aurait dû permettre de corriger ces insuffisances, n'est pas distribué systématiquement à tout médecin, alors que tout médecin pouvait prescrire de l'isotrétinoïne¹⁰.

► Une revue récente de l'agence anglaise (MHRA) sur l'isotrétinoïne et les événements indésirables psychiatriques conclut que les données disponibles ne permettent pas d'établir une relation de cause à effet mais ne permettent pas non plus de d'écarter l'existence d'un lien entre la prise d'isotrétinoïne et les troubles psychiatriques¹¹. L'agence anglaise n'a pas estimé pertinent la mise en place d'un formulaire de consentement pour tous les patients, tel que celui instauré aux Etats-Unis.

► L'isotrétinoïne a fait l'objet d'une révision de son rapport bénéfice/risque (décembre 2013-octobre 2014)¹². En raison du risque tératogène et de la survenue d'effets indésirables notamment psychiatriques, la révision de l'isotrétinoïne a été placée en priorité dans le programme de l'ANSM. Au vu des données le rapport des spécialités à base d'isotrétinoïne reste positif dans l'indication actuellement approuvée.

Toutefois, au vu des données de sécurité qui persistent (risque de survenue de troubles psychiatriques et de grossesses (risque tératogène)), l'ANSM a proposé des mesures de minimisation du risque pour toutes les spécialités à base d'isotrétinoïne, telles que :

- La restriction des conditions de prescription et de délivrance (CPD) avec une prescription initiale réservée aux dermatologues¹³ et un renouvellement non restreint,
- Un plan de gestion de risque (PGR) commun à toutes les spécialités à base d'isotrétinoïne. Le programme de prévention de la grossesse (PPG) sera intégré dans le PGR,
- Le renforcement de l'information individuelle aux prescripteurs et pharmaciens par les titulaires des autorisations de mise sur le marché des spécialités à base d'isotrétinoïne,
- Une campagne de communication avec pour messages clés le traitement de 2^{ème} ligne, le risque tératogène, le PPG, suivi du profil de risque (en particulier auprès des pharmaciens d'officine),
- Un courrier de liaison dermatologue et professionnels de santé (gynécologue, médecin généraliste) sur les risques et le suivi biologique,

⁸ Lammer EJ, Hayes AM, Schunior A et al. Risk for major malformation among human fetuses exposed to isotretinoin (13-cis-retinoic acid). *Teratology* 1987; 35:68A [abstract].

⁹ Dai WS, LaBraico JM, Stern RS. Epidemiology of isotretinoin exposure during pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 599-606.

¹⁰ Les conditions de prescription de l'isotrétinoïne sont plus restrictives depuis avril 2015 (cf paragraphe 01).

¹¹ MHRA. Review of isotretinoin and psychiatric adverse reactions. Public assessment report. November 2014.

¹² ANSM. Retour sur la séance du 25 novembre 2014 de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices/risques des produits de santé. 10 décembre 2014.

¹³ « Le 3 octobre 2012, la Commission a recommandé que la prescription soit réservée aux dermatologues, comme pour les 2 autres spécialités à base d'isotrétinoïne sur le marché. Cependant la Direction Générale de la Santé (DGS) dans un courrier du 17 octobre 2012 a informé le président de la Commission de la Transparence que cette recommandation ne serait pas suivie. En effet, la DGS a sollicité l'ANSM, qui a écarté cette mesure, en l'absence d'éléments nouveaux depuis les avis de 2004 des commissions d'AMM et de pharmacovigilance, permettant de penser que cette restriction offrirait un meilleur encadrement du risque tératogène et du risque de survenue de troubles psychiatriques. L'ANSM envisage de réévaluer cette décision lorsque les résultats des études en cours (enquête de pharmacovigilance et étude d'acceptabilité de l'échelle ADRS pour le repérage des symptômes dépressifs) seront disponibles. De plus la DGS craint une rupture d'égalité d'accès aux soins et de prise en charge pour les patients ayant besoin de ce traitement en particulier dans les zones rurales, du fait de la diminution du nombre des dermatologues dans certaines régions. ». HAS. Avis de la Commission de Transparence. CONTRACNE. 6 mars 2013.

- L'ajout d'un feuillet dans le carnet-patient pour le suivi à l'arrêt du traitement (tests de grossesse),
- L'ajout dans le guide prescripteur de l'échelle ADRS (Adolescent Depression Rating Scale) comme outil d'aide au dialogue entre le prescripteur et le patient,
- La modification de la taille de police de la DCI (même taille entre la DCI et le nom de spécialité) sur le conditionnement et les documents de minimisation du risque,
- Une étude d'impact des nouvelles mesures de minimisation du risque.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (voir le détail des modifications en Annexe) :

- le 25 juillet 2011 : mise à jour des sections 4.4 et 4.8 avec ajout des effets cutanés sévères tels que « érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique » pour lesquels la fréquence a été considérée comme indéterminée (ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles).
- le 20 avril 2015 : suite à la réévaluation européenne du rapport bénéfice-risque les spécialités à base d'isotrétinoïne (voie orale), les sections 2, 4.2, 4.3, 4.8, 5.2 et les conditions de prescription et de délivrance ont été modifiées. La prescription initiale doit être effectuée uniquement par un dermatologue ; les renouvellements ne seront pas restreints. A cet effet, une lettre de liaison entre le dermatologue et le médecin en charge du patient (suivi et/ou renouvellement du traitement) a été mise en place. Pour aider les médecins à dialoguer avec leurs patients sur leur état psychologique, un outil basé sur l'Echelle d'évaluation de la dépression de l'adolescent a été ajouté. L'effet indésirable « rhabdomyolyse » a été ajouté en section 4.8.
- le 21 et 24 août 2015 : suite à la révision du bénéfice-risque et la mise à jour du plan de gestion de risque, les sections 4.3, 4.4, 4.5, 4.6 et 4.8 ont été modifiées pour les différentes formulations de CURACNE.

► Plan de gestion des risques actualisé :

Les risques importants identifiés de CURACNE 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg capsules molles sont les suivants :

- tératogénicité et exposition durant la grossesse
- dépression, suicide, tentative de suicide et idées suicidaires
- troubles sévères du métabolisme lipidique incluant les pancréatites aiguës
- augmentation des transaminases et hépatite
- hypertension intracrânienne
- acné fulminant
- troubles sévères bulleux de la peau
- maladie inflammatoire chronique de l'intestin
- rhabdomyolyse

Le purpura Hensch-Schonlein est un risque potentiel identifié avec CURACNE.

Les données manquantes sont celles d'exposition chez les enfants.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

► Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2015), CURACNE a fait l'objet de 53.605 prescriptions.

CURACNE est majoritairement prescrit dans l'acné (99 % des prescriptions).

► L'ANSM a publié les résultats d'une étude longitudinale, rétrospective, menée sur l'EGB³, des prescriptions d'isotrétinoïne orale en France sur la période 2007-2013 dont l'objectif était d'évaluer l'adéquation des prescriptions d'isotrétinoïne orale à l'indication de l'AMM et aux recommandations de l'ANSM en vigueur¹⁴. Les analyses ont porté sur 3 718 patients débutant un traitement par isotrétinoïne orale entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2013. Selon cette étude, depuis 2012, le nombre annuel de patients débutant un traitement par isotrétinoïne orale en France serait estimé à environ 60 000. L'isotrétinoïne orale était plus fréquemment prescrite chez l'homme (57,1 %), chez lequel le traitement est débuté à des âges moins élevés (âge médian 18 ans versus 25 ans chez les femmes). Les recommandations du RCP, en termes de durée et de dose cumulée, semblaient respectées, avec des différences entre les dermatologues (représentant 86,0 % des prescripteurs) et les généralistes (13,5 % des prescripteurs). Les cures débutées par les dermatologues étaient plus longues (166 jours versus 119 jours en moyenne), avec des doses cumulées supérieures (4 875 mg versus 2 998 mg en moyenne), pouvant refléter un recours majoritaire au spécialiste en cas d'acné plus sévère. Le respect de la seconde ligne (après échec des antibiotiques systémiques¹⁵), en augmentation depuis 2007, est plus fréquent chez les dermatologues. En 2012, 73,9 % des patients ayant eu au moins 2 délivrances d'isotrétinoïne orale ont reçu une antibiothérapie dans l'année précédant le début du traitement. Pour 64% d'entre eux, l'antibiothérapie était considérée comme bien menée. En prenant le critère composite de bon usage retenu (conjuguant l'existence d'une antibiothérapie et sa durée), les recommandations de l'ANSM seraient respectées dans moins de 1 cas sur 2 (47,1 % en 2012 et 46,3 % en 2013, contre 40,2 % en 2007). La pertinence clinique d'accorder un poids identique aux deux composantes du critère composite peut toutefois être discutée.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la prise en charge de l'acné ont également été prises en compte^{16,17}. Les spécialités à base d'isotrétinoïne ont une place dans le traitement des 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. Il s'agit donc d'un traitement de seconde intention après échec d'un traitement classique (antibiotiques systémiques, traitement topique) bien mené (pendant 3 mois et avec une bonne observance).

¹⁴ ANSM. Etude des prescriptions d'isotrétinoïne orale en France. Période 2007-2013. 13 janvier 2015.

¹⁵ Doxycycline, lymécycline, minocycline et/ou érythromycine pendant 3 mois, dans les 100 jours précédant le début du traitement par isotrétinoïne.

¹⁶ Traitement de l'acné par voie locale et générale. Afssaps. Recommandations de bonne pratique. Mai 2008

www.ansm.fr, Publications/Recommandations/Médicaments

¹⁷ Une actualisation par la Société Française de Dermatologie des recommandations est en cours (diffusion prévue au 3^{ème} trimestre 2015).

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 23/05/2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les formes sévères de l'acné peuvent avoir un retentissement important tant psychologique que sur la qualité de vie, elles entraînent fréquemment des cicatrices définitives.
- ▶ Les spécialités CURACNE entrent dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▶ L'efficacité de l'isotrétinoïne est importante. Ses effets indésirables sont nombreux et fréquents, les plus sévères sont les effets tératogènes et le risque suicidaire.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables dans l'acné sévère est modéré.
- ▶ Ces spécialités sont des traitements de seconde intention.
- ▶ Il existe des alternatives contenant de l'isotrétinoïne.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CURACNE reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Modification de la rubrique « Données cliniques » du RCP de CURACNE 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg capsules molles

<p style="text-align: center;">ANCIEN RCP Ampliations d'AMM du 15 avril 2009</p>	<p style="text-align: center;">Nouveau RCP Rectificatifs du 21 et 24 août 2015 (incluant 20 avril 2015)</p>
<p>[...]</p> <p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>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.</p> <p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>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.</p> <p>Les capsules doivent être avalées au cours des repas, en une ou deux prises par jour.</p> <p><u>Adolescents, adultes et personnes âgées :</u> Le traitement par isotrétinoïne doit être débuté à la posologie de 0,5 mg/kg/jour. La réponse thérapeutique à l'isotrétinoïne et certains des effets indésirables sont dose dépendants et varient d'un patient à l'autre. Cela nécessite un ajustement individuel de la dose au cours du traitement. Pour la plupart des patients, la dose se situe entre 0,5 et 1 mg/kg/jour. Les taux de rémission prolongée et de rechute après une cure d'isotrétinoïne dépendent plus de la dose cumulée totale que de la durée de traitement ou de la posologie quotidienne. Il a été démontré que la poursuite du traitement au-delà</p>	<p>[...]</p> <p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>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.</p> <p>4.2 Posologie et mode d'administration La prescription initiale de CURACNE est réservée aux spécialistes en dermatologie. La prescription peut être renouvelée par tout médecin. L'isotrétinoïne doit être uniquement prescrite par ou sous la surveillance de médecins ayant l'expérience de l'utilisation des rétinoïdes systémiques dans le traitement de l'acné sévère ainsi qu'une parfaite connaissance des risques de l'isotrétinoïne et de la surveillance qu'elle impose. Les capsules doivent être avalées au cours des repas, en une ou deux prises par jour.</p> <p><u>Posologie</u> <u>Adolescents, adultes et personnes âgées</u> Le traitement par isotrétinoïne doit être débuté à la posologie de 0,5 mg/kg/jour. La réponse thérapeutique à l'isotrétinoïne et certains des effets indésirables sont dose dépendants et varient d'un patient à l'autre. Cela nécessite un ajustement individuel de la dose au cours du traitement. Pour la plupart des patients, la dose se situe entre 0,5 et 1 mg/kg/jour. Les taux de rémission prolongée et de rechute après une cure d'isotrétinoïne dépendent plus de la dose cumulée totale que de la durée de traitement ou de la posologie quotidienne. Il a été démontré que la poursuite du traitement au-delà d'une dose cumulée de l'ordre de 120 à 150 mg/kg n'entraînait aucun bénéfice supplémentaire notable. La durée de traitement dépend de la dose quotidienne</p>

d'une dose cumulée de l'ordre de 120 à 150 mg/kg n'entraînait aucun bénéfice supplémentaire notable. La durée de traitement dépend de la dose quotidienne individuelle. Une cure de traitement d'une durée de 16 à 24 semaines suffit habituellement à atteindre la rémission.

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

Patients en insuffisance rénale sévère

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

Enfants

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.

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.

4.3 Contre-indications

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

L'isotrétinoïne est contre-indiquée chez les femmes en âge de procréer sauf si

individuelle. Une cure de traitement d'une durée de 16 à 24 semaines suffit habituellement à atteindre la rémission.

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

Patients en insuffisance rénale sévère

Chez les patients en insuffisance rénale sévère, le traitement doit être initié à une dose plus faible (ex : 10 mg/jour). La posologie sera ensuite augmentée progressivement, jusqu'à 1 mg/kg/jour, ou jusqu'à la dose maximale tolérée par le patient. (Voir rubrique 4.4). ~~Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi »).~~

Enfants

~~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.~~

Patients intolérants

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

Population pédiatrique

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

Méthode d'administration

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

4.3 Contre-indications

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

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

toutes les conditions du « Programme de Prévention de la Grossesse » sont remplies (voir rubrique 4.4).

L'isotrétinoïne est également contre-indiquée en cas de :
Insuffisance hépatique
Hyperlipidémie
Hypervitaminose A
Hypersensibilité à l'isotrétinoïne ou à l'un des autres composants du produit.
Allergie à l'huile d'arachide ou à l'huile de soja car Curacné contient de l'huile de soja.
Association avec les tétracyclines (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Programme de Prévention de la Grossesse

Ce médicament est TERATOGENE

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

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

~~Insuffisance hépatique~~
~~Hyperlipidémie~~
~~Hypervitaminose A~~
~~Hypersensibilité à l'isotrétinoïne ou à l'un des autres composants du produit.~~
~~Allergie à l'huile d'arachide ou à l'huile de soja car Curacné contient de l'huile de soja.~~
~~Association avec les tétracyclines (voir rubrique 4.5).~~

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Effets tératogènes :

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

L'isotrétinoïne ne doit jamais être utilisée :

Chez les femmes enceintes

Chez les femmes en âge de procréer sauf si toutes les conditions du « Programme de prévention de la Grossesse » sont remplies

Programme de Prévention de la Grossesse

Ce médicament est TERATOGENE

Information des patientes :

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

La patiente présente 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)

Elle comprend le risque tératogène.

Elle comprend la nécessité d'un suivi rigoureux chaque mois.

Elle comprend et accepte la nécessité d'une contraception efficace, ininterrompue, débutant 1 mois avant le début du traitement, se poursuivant pendant toute la durée du traitement et se prolongeant 1 mois après la fin du traitement. Au moins une et préférentiellement deux méthodes complémentaires de contraception incluant une méthode mécanique, sont nécessaires.

Même en cas d'aménorrhée, la patiente doit suivre toutes les mesures relatives à une contraception efficace.

Elle doit être en mesure d'appliquer les mesures de contraception efficaces qui lui sont prescrites.

Elle est informée et comprend les conséquences potentielles d'une éventuelle grossesse et la nécessité de consulter rapidement s'il existe un risque de grossesse.

Elle comprend la nécessité et accepte de faire un test de grossesse avant le début du traitement, pendant et 5 semaines après la fin du traitement.

Elle reconnaît avoir compris les risques et les précautions nécessaires liés à l'utilisation de l'isotrétinoïne.

Ces conditions concernent également les femmes qui déclarent n'avoir aucune activité sexuelle, sauf lorsque le prescripteur estime qu'il existe des raisons convaincantes indiquant l'absence de tout risque de grossesse.

Le prescripteur doit s'assurer que :

La patiente répond aux conditions du « Programme de Prévention de la Grossesse » énumérées ci-dessus, incluant la confirmation qu'elle possède un niveau de compréhension adéquat.

La patiente a pris connaissance des conditions indiquées ci-dessus.

La patiente a utilisé au moins une et préférentiellement deux méthodes de contraception efficaces incluant une méthode mécanique, au minimum un mois avant le début du traitement et qu'elle poursuit cette contraception pendant toute la durée du traitement et au moins un mois après l'arrêt du traitement.

Les tests de grossesse doivent être négatifs avant, pendant et 5 semaines après la fin du traitement. Les dates et les résultats des tests de grossesse doivent être consignés dans le dossier de la patiente.

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)

elle comprend le risque tératogène.

elle comprend la nécessité d'un suivi rigoureux chaque mois.

elle comprend et accepte la nécessité d'une contraception efficace, ininterrompue, débutant ~~1 mois~~ 4 semaines avant le début du traitement, se poursuivant pendant toute la durée du traitement et se prolongeant ~~1 mois~~ 4 semaines après la fin du traitement. Au moins une et préférentiellement deux méthodes complémentaires de contraception incluant une méthode mécanique, sont nécessaires.

même en cas d'aménorrhée, la patiente doit suivre toutes les mesures relatives à une contraception efficace.

elle doit être en mesure d'appliquer les mesures de contraception efficaces qui lui sont prescrites.

elle est informée et comprend les conséquences potentielles d'une éventuelle grossesse et la nécessité de consulter rapidement s'il existe un risque de grossesse.

elle comprend la nécessité et accepte de faire un test de grossesse **plasmatique** avant le début du traitement, **toutes les 4 semaines pendant le traitement et 5 semaines** après la fin du traitement.

elle reconnaît avoir compris les risques et les précautions nécessaires liés à l'utilisation de l'isotrétinoïne.

Ces conditions concernent également les femmes **en âge de procréer** qui déclarent n'avoir aucune activité sexuelle. ~~sauf lorsque le prescripteur estime qu'il existe des raisons convaincantes indiquant l'absence de tout risque de grossesse.~~

Le prescripteur doit s'assurer que :

la patiente répond aux conditions du « Programme de Prévention de la Grossesse » énumérées ci-dessus, incluant la confirmation qu'elle possède un niveau de compréhension adéquat.

la patiente a pris connaissance des conditions indiquées ci-dessus.

la patiente a utilisé au moins une et préférentiellement deux méthodes de contraception efficaces incluant une méthode mécanique, au minimum ~~un mois~~ 4 semaines avant le début du traitement et qu'elle poursuit cette contraception pendant toute la durée du traitement et au moins ~~un mois~~ 4 semaines après l'arrêt du traitement.

les tests de grossesse **plasmatiques** doivent être négatifs avant, pendant et 5 semaines après la fin du traitement. Les dates et les résultats des tests de grossesse doivent être consignés dans le dossier de la patiente.

Contraception

Les patientes doivent recevoir une information exhaustive sur la prévention de la grossesse et être adressées à un spécialiste pour un conseil contraceptif si elles n'utilisent pas une contraception efficace.

Les patientes en âge de procréer doivent utiliser au minimum une méthode de contraception efficace. Préférentiellement, la patiente doit utiliser 2 méthodes complémentaires de contraception, incluant une méthode mécanique. La contraception doit être poursuivie au moins 1 mois après l'arrêt du traitement par isotrétinoïne, même en cas d'aménorrhée.

Tests de grossesse

En accord avec la pratique médicale locale, il est recommandé d'utiliser des tests ayant une sensibilité minimale de 25 mUI/mL et effectués sous la responsabilité d'un médecin. Il est recommandé d'effectuer les tests dans les 3 premiers jours du cycle menstruel, selon le schéma suivant :

Avant de débiter le traitement

Afin d'exclure toute grossesse éventuelle avant de débiter une contraception, il est recommandé de prescrire un premier test de grossesse médicalement supervisé et de consigner sa date et son résultat. En l'absence de cycles menstruels réguliers, la chronologie de ce test de grossesse doit refléter l'activité sexuelle de la patiente, c'est à dire qu'il doit être effectué environ trois semaines après son dernier rapport sexuel non protégé. Le prescripteur doit fournir à sa patiente une information complète sur la contraception.

Un test de grossesse médicalement supervisé doit également être effectué lors de la visite de prescription initiale d'isotrétinoïne, ou dans les trois jours qui précèdent cette visite. La date de ce test doit avoir été différée jusqu'à ce que la patiente ait utilisé une contraception efficace pendant au moins un mois. L'objectif de ce test est de confirmer que la patiente n'est pas enceinte quand elle débute le traitement

Contraception

Les patientes doivent recevoir une information exhaustive sur la prévention de la grossesse et être adressées à un spécialiste pour un conseil contraceptif si elles n'utilisent pas une contraception efficace.

Les patientes **femmes** en âge de procréer doivent utiliser ~~au minimum~~ **au moins** une méthode de contraception efficace **et ce, pendant au moins 4 semaines avant l'initiation du traitement, pendant toute sa durée et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du traitement par isotrétinoïne.**

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

~~La contraception doit être poursuivie au moins 1 mois après l'arrêt du traitement par isotrétinoïne, même en cas d'aménorrhée.~~

Tests de grossesse

~~En accord avec la pratique médicale locale, il est recommandé d'utiliser des tests ayant une sensibilité minimale de 25 mUI/mL et effectués sous la responsabilité d'un médecin. Il est recommandé d'effectuer les tests dans les 3 premiers jours du cycle menstruel, selon le schéma suivant :~~

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

Avant de débiter le traitement

~~Afin d'exclure toute grossesse éventuelle avant de débiter une contraception, il est recommandé de prescrire un premier test de grossesse médicalement supervisé et de consigner sa date et son résultat. En l'absence de cycles menstruels réguliers, la chronologie de ce test de grossesse doit refléter l'activité sexuelle de la patiente, c'est à dire qu'il doit être effectué environ trois semaines après son dernier rapport sexuel non protégé. Le prescripteur doit fournir à sa patiente une information complète sur la contraception.~~

~~Un test de grossesse médicalement supervisé doit également être effectué lors de la visite de prescription initiale d'isotrétinoïne, ou dans les trois jours qui précèdent cette visite. La date de ce test doit avoir été différée jusqu'à ce que la patiente ait utilisé une contraception efficace pendant au moins un mois. L'objectif de ce test est de confirmer que la patiente n'est pas enceinte quand elle débute le traitement par isotrétinoïne.~~

par isotrétinoïne.

Consultations de suivi

Des consultations de suivi doivent être régulièrement programmées tous les 28 jours. La nécessité de pratiquer chaque mois un test de grossesse médicalement supervisé devra être déterminée en fonction des pratiques locales en tenant compte notamment de l'activité sexuelle de la patiente et du déroulement des cycles menstruels (troubles des règles, spanioménorrhée, aménorrhée). Lorsqu'ils sont indiqués, les tests de grossesse des visites de suivi devront être effectués le jour de la visite ou dans les 3 jours qui précèdent.

Fin du traitement

Cinq semaines après l'arrêt du traitement, la patiente devra réaliser un dernier test de grossesse pour exclure une grossesse.

Restrictions de prescription et de délivrance

Chez les femmes en âge de procréer, la prescription d'isotrétinoïne doit être limitée à 30 jours de traitement ; la poursuite du traitement nécessite une nouvelle

Afin d'exclure toute grossesse éventuelle avant de débiter une contraception, un premier test de grossesse médicalement supervisé doit être réalisé. En l'absence de cycles menstruels réguliers, la chronologie de ce test de grossesse doit refléter l'activité sexuelle de la patiente, c'est-à-dire qu'il doit être effectué environ trois semaines après son dernier rapport sexuel non protégé. Le prescripteur doit fournir à sa patiente une information complète sur la contraception.

Un test de grossesse **plasmatic** médicalement supervisé doit également être effectué lors de la visite de prescription initiale d'isotrétinoïne, ou dans les trois jours qui précèdent cette visite **une fois que la patiente a utilisé une contraception efficace pendant au moins 4 semaines**. ~~La date de ce test doit avoir été différée jusqu'à ce que la patiente ait utilisé une contraception efficace pendant au moins un mois.~~ L'objectif de ce test est de confirmer que la patiente n'est pas enceinte quand elle débute le traitement par isotrétinoïne.

Consultations de suivi

~~Des consultations de suivi doivent être régulièrement programmées tous les 28 jours. La nécessité de pratiquer chaque mois un test de grossesse médicalement supervisé devra être déterminée en fonction des pratiques locales en tenant compte notamment de l'activité sexuelle de la patiente et du déroulement des cycles menstruels (troubles des règles, spanioménorrhée, aménorrhée). Lorsqu'ils sont indiqués, les tests de grossesse des visites de suivi devront être effectués le jour de la visite ou dans les 3 jours qui précèdent.~~

Un test de grossesse plasmatic médicalement supervisé doit être effectué toutes les 4 semaines. Ces tests de grossesse doivent être effectués le jour de la visite ou dans les 3 jours précédents.

Par conséquent, des consultations de suivi doivent être programmées tous les 28 jours.

Fin du traitement

~~Cinq semaines après l'arrêt du traitement, la patiente devra réaliser un dernier test de grossesse pour exclure une grossesse.~~

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

Restrictions de prescription et de délivrance

Chez les femmes en âge de procréer, la prescription d'isotrétinoïne doit être limitée à ~~30 jours~~ **4 semaines** de traitement ; la poursuite du traitement nécessite une nouvelle prescription.

prescription.

Dans les conditions idéales, le test de grossesse, la prescription et la délivrance d'isotrétinoïne devraient être réalisées le même jour. La délivrance de l'isotrétinoïne doit avoir lieu dans les 7 jours au maximum suivants sa prescription.

Patients de sexe masculin

Les données disponibles suggèrent que le niveau d'exposition maternelle à partir du sperme des patients sous isotrétinoïne n'est pas suffisamment important pour être associé aux effets tératogènes de l'isotrétinoïne.

Il faut rappeler aux patients de sexe masculin qu'ils ne doivent en aucun cas donner ce médicament à d'autres personnes, en particulier de sexe féminin.

Précautions supplémentaires

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

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

Documents d'aide à la prescription

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

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

Troubles psychiatriques

Des cas de dépression, dépression aggravée, d'anxiété, de tendance agressive, de changement d'humeur, de symptômes psychotiques, et de très rares cas d'idées suicidaires, de tentatives de suicide et de suicides ont été rapportés chez des patients traités par isotrétinoïne (voir rubrique 4.8). Une attention particulière doit être portée aux patients présentant des antécédents de dépression et une surveillance des éventuels signes de dépression doit être effectuée chez tous les patients avec recours à un traitement approprié si nécessaire. L'interruption de

Dans des conditions idéales, le test de grossesse, la prescription et la délivrance d'isotrétinoïne devraient être réalisées le même jour. La délivrance de l'isotrétinoïne doit avoir lieu dans les 7 jours au maximum suivants sa prescription.

Patients de sexe masculin

Les données disponibles suggèrent que le niveau d'exposition maternelle à partir du sperme des patients sous isotrétinoïne n'est pas suffisamment important pour être associé aux effets tératogènes de l'isotrétinoïne.

Il faut rappeler aux patients de sexe masculin qu'ils ne doivent en aucun cas donner ce médicament à d'autres personnes, en particulier de sexe féminin.

Précautions supplémentaires

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

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

Documents d'aide à la prescription

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

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

Troubles psychiatriques

Des cas de dépression, dépression aggravée, d'anxiété, de tendance agressive, de changement d'humeur, de symptômes psychotiques, et de très rares cas d'idées suicidaires, de tentatives de suicide et de suicides ont été rapportés chez des patients traités par isotrétinoïne (voir rubrique 4.8). Une attention particulière doit être portée aux patients présentant des antécédents de dépression et une surveillance des éventuels signes de dépression doit être effectuée chez tous les patients avec recours

l'isotrétinoïne peut cependant être insuffisante pour maîtriser les symptômes et un bilan psychiatrique ou psychologique complémentaire peut alors être nécessaire.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

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

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

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

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

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

Troubles oculaires

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

à un traitement approprié si nécessaire. L'interruption de l'isotrétinoïne peut cependant être insuffisante pour maîtriser les symptômes et un bilan psychiatrique ou psychologique complémentaire peut alors être nécessaire.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

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

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

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

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

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

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

Troubles oculaires

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

Une diminution de la vision nocturne a également été observée, d'installation brutale

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

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

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

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

Hypertension intra-crânienne bénigne

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

Troubles hépato-biliaires

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

Insuffisance rénale

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

chez certains patients (voir rubrique 4.7). Les patients souffrant de troubles de la vision doivent être orientés vers une consultation spécialisée en ophtalmologie. L'arrêt de l'isotrétinoïne est parfois nécessaire.

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

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

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

Hypertension intra-crânienne bénigne

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

Troubles hépato-biliaires

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

Insuffisance rénale

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

Troubles du métabolisme lipidique

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

Le traitement par isotrétinoïne peut entraîner une élévation des triglycérides sériques. Il doit être interrompu lorsqu'une 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 8 g/l (ou 9 mmol/L) peuvent être associés à des pancréatites aiguës, parfois fatales.

Troubles gastro-intestinaux

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

Réactions allergiques

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

Patients à haut risque

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

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

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 ~~8 g/l~~ **800 mg/dL** (ou 9 mmol/L) peuvent être associés à des pancréatites aiguës, parfois fatales.

Troubles gastro-intestinaux

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

Réactions allergiques

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

Patients à haut risque

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

Excipients

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

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

~~L'administration concomitante d'isotrétinoïne et de vitamine A doit être évitée en raison du risque d'hypervitaminose A.~~

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

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

La grossesse est une contre-indication absolue au traitement par isotrétinoïne (voir rubrique 4.3 « Contre-indications »). La survenue, en dépit des mesures contraceptives, d'une grossesse au cours d'un traitement par isotrétinoïne 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 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.

~~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 concomitante de kératolytiques locaux ou d'antiacnéiques exfoliants doit être évitée pendant le traitement par isotrétinoïne en raison d'un risque accru d'irritation locale.~~

Associations contre-indiquées :

+ Vitamine A

Risque de symptômes évocateurs d'une hypervitaminose A.

+ Autres rétinoïdes (acitrétine, alitrétinoïne)

Risque de symptômes évocateurs d'une hypervitaminose A.

+ Cyclines

Risque d'hypertension intra-crânienne

Autres interactions :

~~L'application concomitante de kératolytiques locaux ou d'antiacnéiques exfoliants doit être évitée pendant le traitement par isotrétinoïne en raison d'un risque accru d'irritation locale (voir rubrique 4).~~

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

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

Les malformations fœtales associées au traitement par isotrétinoïne comportent des anomalies du système nerveux central (hydrocéphalie, malformations ou anomalies cérébelleuses, microcéphalie), des dysmorphies faciales, des fentes palatines, des anomalies de l'oreille externe (absence d'oreille externe, conduit auditif externe petit ou absent), des anomalies oculaires (microphthalmie), cardio-vasculaires (anomalies 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

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

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

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

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

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

4.8 Effets indésirables

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

Le traitement doit être interrompu et la patiente doit être adressée à un médecin spécialiste ou compétent en tératologie pour évaluation et conseil.

Femmes en âge de procréer / contraception :

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

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

Allaitement

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

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

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

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont listés ci-dessous selon la base de données MedDRA et par Classes de Systèmes d'Organes et par fréquence. Les fréquences sont définies

en utilisant la classification suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $<1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1.000$; $<1/100$) ; rare ($\geq 1/10.000$, $<1/1000$) ; très rare ($< 1/10.000$) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Infections :

Très rare ($\leq 1/10.000$) Infection bactérienne (cutanéomuqueuse) à germes Gram positif

Troubles de la circulation sanguine et lymphatique :

Très fréquent ($\geq 1/10$) Anémie, augmentation de la vitesse de sédimentation, thrombopéthyrombocythémie
Fréquent ($\geq 1/100$, $<1/10$) Neutropénie
Très rare ($\leq 1/10.000$) Lymphoadénopathies

Troubles du système immunitaire :

Rare ($\geq 1/10.000$, $<1/1000$) Réactions allergiques cutanées, réactions anaphylactiques, hypersensibilité

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Très rare ($\leq 1/10.000$) Diabète, Hyperuricémie

Troubles psychiatriques :

Rare ($\geq 1/10.000$, $<1/1000$) Dépression, dépression aggravée, tendances agressives, anxiété, changement d'humeur
Très rare ($\leq 1/10.000$) Troubles du comportement, manifestations psychotiques, idées suicidaires, tentative de suicide

Troubles du système nerveux :

Fréquent ($\geq 1/100$, $<1/10$) Céphalées
Très rare ($\leq 1/10.000$) Hypertension intracrânienne bénigne, convulsions, somnolence, vertiges

Troubles oculaires

Très fréquent ($\geq 1/10$) Blépharite, conjonctivite, sécheresse oculaire, irritation oculaire
Très rare ($\leq 1/10.000$) Troubles visuels, vision floue, cataracte, achromatopsie (altération de la vision des couleurs), intolérance au port des lentilles de contact, opacités cornéennes, baisse de vision nocturne, kératite, oedème papillaire (témoignant d'hypertension intracrânienne bénigne)

Infections :

Très rare ($\leq 1/10.000$) Infection bactérienne (cutanéomuqueuse) à germes Gram positif

Troubles de la circulation sanguine et lymphatique :

Très fréquent ($\geq 1/10$) Anémie, augmentation de la vitesse de sédimentation, thrombopéthyrombocythémie
Fréquent ($\geq 1/100$, $<1/10$) Neutropénie
Très rare ($\leq 1/10.000$) Lymphoadénopathies

Troubles du système immunitaire :

Rare ($\geq 1/10.000$, $<1/1000$) Réactions allergiques cutanées, réactions anaphylactiques, hypersensibilité

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Très rare ($\leq 1/10.000$) Diabète, Hyperuricémie

Troubles psychiatriques :

Rare ($\geq 1/10.000$, $<1/1000$) Dépression, dépression aggravée, tendances agressives, anxiété et changement d'humeur
Très rare ($\leq 1/10.000$) Troubles du comportement, manifestations psychotiques, idées suicidaires, tentative de suicide, suicide

Troubles du système nerveux :

Fréquent ($\geq 1/100$, $<1/10$) Céphalées
Très rare ($\leq 1/10.000$) Hypertension intracrânienne bénigne, convulsions, somnolence, vertiges

Troubles oculaires

Très fréquent ($\geq 1/10$) Blépharite, conjonctivite, sécheresse oculaire, irritation oculaire
Très rare ($\leq 1/10.000$) **Vision floue**, 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'hypertension intracrânienne bénigne), photophobie.

	photophobie.	Troubles de l'oreille et du conduit auditif : Très rare ($\leq 1/10\ 000$)	Baisse de l'acuité auditive
Troubles de l'oreille et du conduit auditif : Très rare ($\leq 1/10\ 000$)	Baisse de l'acuité auditive	Troubles vasculaires : Très rare ($\leq 1/10\ 000$)	Vascularite (par exemple maladie de Wegener, vascularite allergique)
Troubles vasculaires : Très rare ($\leq 1/10\ 000$)	Vascularite (par exemple maladie de Wegener, vascularite allergique)	Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Fréquent ($\geq 1/100, <1/10$) Très rare ($\leq 1/10\ 000$)	Epistaxis, sécheresse nasale, rhinopharyngite Bronchospasme (en particulier chez les patients asthmatiques), voix enrouée
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Fréquent ($\geq 1/100, <1/10$) Très rare ($\leq 1/10\ 000$)	Epistaxis, sécheresse nasale, rhinopharyngite Bronchospasme (en particulier chez les patients asthmatiques), voix enrouée	Troubles gastrointestinaux : Très rare ($\leq 1/10\ 000$)	Colite, iléite, sécheresse de la gorge, hémorragie digestive, diarrhée sanglante et maladie inflammatoire digestive, nausées, pancréatite (voir rubrique 4.4)
Troubles gastrointestinaux : Très rare ($\leq 1/10\ 000$)	Colite, iléite, sécheresse de la gorge, hémorragie digestive, diarrhée sanglante et maladie inflammatoire digestive, nausées, pancréatite (voir rubrique 4.4)	Troubles hépato-biliaires : Très fréquent ($\geq 1/10$) Très rare ($\leq 1/10\ 000$)	Elévation des transaminases (voir rubrique 4.4) Hépatite
Troubles hépato-biliaires : Très fréquent ($\geq 1/10$) Très rare ($\leq 1/10\ 000$)	Elévation des transaminases (voir rubrique 4.4) Hépatite	Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés : Très fréquent ($\geq 1/10$) Rare ($\geq 1/10\ 000, <1/1000$) Très rare ($\leq 1/10\ 000$)	Chéillite, dermatites, sécheresse de la peau, desquamation localisée, prurit, éruption érythémateuse, 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
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés : Très fréquent ($\geq 1/10$) Rare ($\geq 1/10\ 000, <1/1000$) Très rare ($\leq 1/10\ 000$)	Chéillite, dermatites, sécheresse de la peau, desquamation localisée, prurit, éruption érythémateuse, 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	Effets musculosquelettiques et du tissu conjonctif : Arthralgies, myalgies, douleurs	Chéillite, dermatites, sécheresse de la peau, desquamation localisée, prurit, éruption érythémateuse, 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, Nécrolyse épidermique toxique.
Effets musculosquelettiques et du tissu conjonctif : Arthralgies, myalgies, douleurs	Arthralgies, myalgies, douleurs	Effets musculosquelettiques et du tissu conjonctif : Arthralgies, myalgies, douleurs	Arthralgies, myalgies, douleurs

Très fréquent ($\geq 1/10$)	dorsales (notamment chez adolescents)	Très fréquent ($\geq 1/10$)	dorsales (notamment chez les adolescents)
Très rare ($\leq 1/10\ 000$)	Arthrites, calcifications (ligaments et tendons), soudure prématurée des épiphyses, exostoses (hyperostose), réduction de la densité osseuse, tendinites	Très rare ($\leq 1/10\ 000$)	Arthrites, calcifications (ligaments et tendons), soudure prématurée des épiphyses, exostoses (hyperostose), réduction de la densité osseuse, tendinites, rhabdomyolyse .
Troubles rénaux et urinaires :		Troubles rénaux et urinaires :	
Très rare ($\leq 1/10\ 000$)	Glomérulonéphrite	Très rare ($\leq 1/10\ 000$)	Glomérulonéphrite
Troubles généraux et accidents liés au site d'administration :		Troubles généraux et accidents liés au site d'administration :	
Très rare ($\leq 1/10\ 000$)	Formation accrue de tissus granulomateux, malaise	Très rare ($\leq 1/10\ 000$)	Formation accrue de tissus granulomateux, malaise
Investigations :		Investigations :	
Très fréquent ($\geq 1/10$)	Elévation des triglycérides sanguins, Diminution des HDL circulantes	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Elévation des triglycérides sanguins, Diminution des HDL circulantes
Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)	Elévation du cholestérol sanguin, élévation de la glycémie, hématurie, protéinurie	Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)	Elévation du cholestérol sanguin, élévation de la glycémie, hématurie, protéinurie
Très rare ($\leq 1/10\ 000$)	Augmentation du taux sanguin de créatine phosphokinase	Très rare ($\leq 1/10\ 000$)	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.		L'incidence des événements indésirables a été calculée à partir de données d'études cliniques poolées ayant inclus 824 patients et à partir de données post-marketing.	
[...]		Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – site internet : www.ansm.sante.fr	
[...]		[...]	