

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

8 février 2017

*isotrétinoïne***PROCUTA Gé 5 mg, capsule molle**

B/ 30 capsules (CIP : 34009 357 840 3 2)

PROCUTA Gé 10 mg, capsule molle

B/ 30 capsules (CIP : 34009 357 838 9 9)

PROCUTA Gé 20 mg, capsule molle

B/ 30 capsules (CIP : 34009 357 836 6 0)

PROCUTA 40 mg, capsule molle

B/ 30 capsules (CIP : 34009 367 880 8 4)

Laboratoire EXPANSCIENCE

Code ATC	D10BA01 (antiacnéique systémique dérivé de la vitamine A)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	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>Dates initiales (procédures nationales) : PROCUTA 5 mg, 10 mg et 20 mg : 28/12/2001 PROCUTA 40 mg : 25/01/2005</p> <p>Derniers rectificatifs : 20/04/2015 : Modification des conditions de prescription et de délivrance 24/08/2015 : Révision du RCP suite à la réévaluation du rapport bénéfique/risque des spécialités à base d'isotrétinoïne</p> <p>Plan de gestion des risques depuis 2015</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>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement :</p> <p>Pour les femmes en âge de procréer :</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"> • lors de la première prescription : 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) • lors des prescriptions suivantes : 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. 								
Classification ATC	<table border="0"> <tr> <td>D</td> <td>Dermatologie</td> </tr> <tr> <td>D10</td> <td>Préparation anti-acnéiques</td> </tr> <tr> <td>D10BA</td> <td>Préparation anti-acnéiques à usage systémique</td> </tr> <tr> <td>D10BA01</td> <td>Isotrétinoïne</td> </tr> </table>	D	Dermatologie	D10	Préparation anti-acnéiques	D10BA	Préparation anti-acnéiques à usage systémique	D10BA01	Isotrétinoïne
D	Dermatologie								
D10	Préparation anti-acnéiques								
D10BA	Préparation anti-acnéiques à usage systémique								
D10BA01	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 09/06/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 23 mai 2012, la Commission a considéré que le SMR de PROCUTA était 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

« La prescription initiale de PROCUTA 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.

Adolescents, adultes et personnes âgées:

Le traitement par l'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 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).

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 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.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni des nouvelles données d'efficacité, il s'agit d'études d'efficacité et de revues publiées dans la littérature :

■ 3 études sur l'isotrétinoïne orale utilisée dans les conditions définies de l'AMM des spécialités PROCUTA :

- une étude randomisée en simple aveugle (Tan, 2014¹) chez des patients ayant un acné nodulo-kystique sévère (n = 266), a montré la non-infériorité d'un traitement associant un antibiotique oral (doxycycline) avec un topique à base d'adapalène et de peroxyde de benzoyle à un traitement d'isotrétinoïne oral sur un critère composite associant la réduction des nodules ≥ 75 % et l'absence d'événement prédéfini de tolérance après 20 semaines de traitement (58 % avec le traitement doxycycline + topiques versus 74,3 % avec l'isotrétinoïne versus (IC_{95%} = [3,9 ; 28,6], seuil de non-infériorité de -15 %, population PP) ;
- une étude randomisée (Ahmad, 2015²) a comparé chez 58 patients l'isotrétinoïne orale 1 prise versus 2 prises par jour (posologie non validée par l'AMM) ;
- une étude monocentrique non randomisée (Cakir, 2013³) a comparé l'efficacité de l'isotrétinoïne orale chez 96 femmes avec et sans syndrome des ovaires polykystiques.

■ 2 revues de la littérature sur l'efficacité de l'isotrétinoïne orale :

- une revue systématique (Purdy, 2011⁴) sur l'efficacité et la tolérance des traitements locaux et systémiques dans l'acné sur la base d'essais randomisés, de revues et d'études observationnelles dont 3 études ayant évalué l'isotrétinoïne orale, parmi lesquelles 1 étude randomisée en double aveugle versus placebo (n = 33) et étude randomisée en double aveugle versus tétracycline per os (n = 29).
- une autre revue (Tan, 2016⁵) a recherché les données sur l'efficacité d'une dose cumulée de 120 – 150 mg/kg d'isotrétinoïne orale dans l'acné en termes d'induction d'une rémission et en termes de risque de rechute sur la base d'essais randomisés et d'essais observationnels prospectifs : seules 2 études observationnelles ont évalué la dose cumulée de 120-150 mg/kg sur le critère de rechute.

¹ Tan J, Humphrey S, Vender R, Barankin B, Gooderham M, Kerrouche N, Audibert F, Lynde C. A treatment for severe nodular acne: A randomized investigator-blinded, controlled, noninferiority trial comparing fixed-dose adapalene/benzoyl peroxide plus doxycycline vs. oral isotretinoin. *British Journal of Dermatology* 2014;171:1508-1516.

² Ahmad HM. Analysis of clinical efficacy, side effects, and laboratory changes among patients with acne vulgaris receiving single versus twice daily dose of oral isotretinoin. *Dermatologic Therapy* 2015;28:151-157.

³ Cakir GA, Erdogan FG, Gurler A. Isotretinoin treatment in nodulocystic acne with and without polycystic ovary syndrome: Efficacy and determinants of relapse. *International Journal of Dermatology* 2013;52:371-376.

⁴ Purdy S, de Berker D. Acne vulgaris. *BMJ Clinical Evidence* 2011. Pii:1714

⁵ Tan J, Knezevic S, Boyal S, Waterman B, Janik T. Evaluation of evidence for acne remission with oral isotretinoin cumulative dosing of 120-150 mg/kg. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 2016;20:13-20.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni cinq publications sur la tolérance de l'isotrétinoïne orale :

- une revue de la littérature sur l'isotrétinoïne et les troubles affectifs (Bremmer, 2012⁶) ;
- deux études observationnelles ayant évalué les effets indésirables psychiatriques (Suarez, 2016⁷ ; Yesilova, 2012⁸) ;
- une étude observationnelle ayant évalué les effets de l'isotrétinoïne sur les marqueurs du stress oxydatif (Erturan, 2012⁹) ;
- une étude de cohorte rétrospective ayant évalué le risque de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (Alhusayen, 2013¹⁰).

► Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance actualisées (PSUR couvrant la période du 1^{er} septembre 2012 au 6 mai 2015 et données de base de données EXPANSCIENCE du 7 mai 2015 au 1^{er} septembre 2016).

Sur la période de couverture du dernier PSUR (période du 1^{er} septembre 2012 au 6 mai 2015), parmi les 300 cas rapportés, correspondant à 607 événements indésirables dont 157 graves, 2 cas ont été d'évolution fatale.

Pour le premier cas, il s'agissait de la survenue d'une grossesse malgré l'instauration d'une contraception et des malformations cardiaques chez le fœtus ayant nécessité un avortement thérapeutique. Pour le deuxième cas il s'agissait d'un cas de suicide chez un patient de 27ans qui a développé une dépression grave et une anxiété durant un traitement par PROCUTA pour de l'acné sévère.

La répartition des cas 86 cas graves en fonction du « System Organ Class » (SOC) donne les résultats suivants pour les systèmes d'organes les plus représentés : SOC « Trouble psychiatrique » (16 cas) 18,5 %, SOC « Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs » (15 cas) 17,5 %, SOC « Chirurgie et actes médicaux » (9 cas) 10,5 % avec une interruption de grossesse comme effet principal et SOC « Troubles gastro-intestinaux » (9 cas) 10,5 %.

Durant la période du 7 mai 2015 au 1er septembre 2016, 72 nouveaux cas spontanés toutes sources confondues, dont 24 cas graves et 48 cas non-graves ont été notifiés auprès des laboratoires EXPANSCIENCE. Ces 72 cas correspondent à un total de 248 effets indésirables dont 86 effets indésirables graves et 162 effets indésirables non-graves. Parmi les 24 cas graves un seul a été d'évolution fatale. Ces données font ressortir 7 cas de suicide ou de tentative de suicide et 6 cas de malformation congénitale incluant une exposition à isotrétinoïne avant ou durant la grossesse.

Suite à l'évaluation par les autorités européennes du dernier PSUR (PSUSA/00001795/201505 couvrant la période du 01/09/2012 au 06/05/2015) datée du 14 janvier 2016 les risques suivants ont été retenus avec l'isotrétinoïne :

➤ Risques importants identifiés :

- Le risque tératogène et l'exposition au médicament pendant la grossesse ;
- Les troubles psychiatriques incluant dépression, suicide, tentative de suicide, idées suicidaires ;

⁶ Bremner JD, Shearer K D, McCaffery PJ. Retinoic acid and affective disorders: The evidence for an association. *Journal of Clinical Psychiatry* 2012;73 37-50.

⁷ Suarez B, Serrano A, Cova Y, Baptista T. Isotrétinoïne was not associated with depression or anxiety: A twelve-week study. *World journal of psychiatry* 2016;6:136-42.

⁸ Yesilova Y, Bez Y, Ari M, Kaya MC, Alpak G. Effects of isotrétinoïne on obsessive compulsive symptoms, depression, and anxiety in patients with acne vulgaris. *Journal of Dermatological Treatment* 2012;23:268-271.

⁹ Erturan I, Naziroglu M, Baysal Akkaya V. Isotretinoin treatment induces oxidative toxicity in blood of patients with acne vulgaris : a clinical pilot study. *Cell Biochem Funct* 2012;30:552-7. doi: 10.1002/cbf.2830. Epub 2012 Apr 20.

¹⁰ Alhusayen RO, Juurlink DN, Mamdani MM, Morro RL; Shear NH, Dormuth CR. Isotrétinoïne use and the risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *The Journal of investigative dermatology* 2013;133:907-12.

- troubles oculaires y compris les opacités cornéennes, vision nocturne réduite et kératite ;
- troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs, y compris les changements de densité osseuse et de rhabdomyolyse.

➤ Risques potentiels :

- Troubles gastro-intestinaux incluant les inflammations de l'intestin.

De plus les autorités européennes ont demandé un suivi particulier des événements indésirables suivants :

- tous les cas d'exposition pendant la grossesse
- dépression, idées suicidaires, tentatives de suicide ou suicide
- amnésie
- dysfonction érectile
- fissures péri-anales
- troubles thromboemboliques (thrombose veineuses profondes et embolies pulmonaires)
- dermatose aiguë fébrile neutrophilique

Les autorités ont aussi mis en évidence le manque de cohérence au niveau européen des informations concernant le programme de prévention des grossesses. Cependant, ils notent qu'il existe une stabilité du nombre des grossesses sous isotrétinoïne.

Les autorités demandent donc à ce que les laboratoires produisent dans le prochain PSUR une description des outils de minimisation du risque mis en place ainsi qu'une analyse selon un plan standard des cas de grossesse.

■ 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^{11,12}. Dans ce contexte, en 2009 un carnet-patient a été mis en place dans le cadre de la prévention des grossesses et, en 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 ont été 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 Bénéficiaires¹³, 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 (63¹⁴ à 82

¹¹ 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. »

¹² Afssaps. Point d'information sur l'isotrétinoïne et la survenue éventuelle de troubles Psychiatriques. Mai 2009.

¹³ 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.

¹⁴ 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.

%¹⁵ des patientes ont un TG identifié), elles le sont beaucoup moins au moment des renouvellements de prescription (32¹⁴ à 59 %¹⁵ 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 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 publication¹⁶ 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'isotrétinoïne¹⁷. 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.

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 Lammer¹⁸ et Dai¹⁹.

¹⁵ Sur la base de critères moins restrictifs : de 10 jours avant la délivrance à 3 jours après la délivrance du médicament.

¹⁶ Rouzès A. Jonville-Béra AP. Isotrétinoïne et grossesse : bilan français de 25 années de suivi. *Thérapie* 2014;69:53-63.

¹⁷ En France, l'isotrétinoïne per os a été initialement commercialisée en 1984 sous le nom de ROACCUTANE.

¹⁸ 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].

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'isotrétinoïne²⁰.

► 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 psychiatriques²¹. 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)²². 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 dermatologues²³ 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,
- L'ajout d'un feuillet dans le carnet-patiente 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,

¹⁹ Dai WS, LaBraico JM, Stern RS. Epidemiology of isotretinoin exposure during pregnancy. J Am Acad Dermatol 1992; 26: 599-606.

²⁰ Les conditions de prescription de l'isotrétinoïne sont plus restrictives depuis avril 2015 (cf paragraphe 01).

²¹ MHRA. Review of isotretinoin and psychiatric adverse reactions. Public assessment report. November 2014.

²² 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.

²³ « 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.

- 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.

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	
Durée de l'étude	102 mois	22 mois	48 mois	48 mois	Avant RPPG** : 29 mois	Après RPPG** : 31 mois
Nombre de grossesses exposées	318	37	103	147	136	
Ventes isotrétinoïne (kg)	-	1 176	3 000	2 755	83	47
					2 866	
					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.

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

- le 20 avril 2015 : suite à la réévaluation du rapport bénéfice-risque des spécialités à base d'isotrétinoïne (voie orale), 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.
- le 24 août 2015 : suite à la révision du bénéfice-risque, les sections 4.3, 4.4, 4.5, 4.6 et 4.8 ont été modifiées pour les différentes formulations de PROCUTA :
 - 4.3 : ajout de la contre-indication avec la vitamine A, ajout de la contre-indication avec les autres rétinoïdes, optimisation du rédactionnel relatif aux excipients à effet notoire,
 - 4.4 : modifications pour insister sur le caractère tératogène de l'isotrétinoïne, modifications pour renforcer l'obligation des tests de grossesse plasmatiques,
 - 4.5 : ajout de la contre-indication avec les autres rétinoïdes, requalification de l'interaction avec la vitamine A en contre-indication, répétition de l'interaction avec les kératolytiques locaux et antiacnéiques exfoliants (qui était déjà mentionnée dans la rubrique 4.4),
 - 4.6 : modifications pour insister sur la contraception efficace obligatoire,
 - 4.8 : ajout de l'effet indésirable rhabdomyolyse, ajout du libellé pharmacovigilance pour inciter les professionnels de santé à déclarer les effets indésirables.

► Plan de gestion des risques actualisé :

Les risques importants identifiés de PROCUTA 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 Henoch-Schonlein est un risque potentiel avec PROCUTA.

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

Outils de minimisation des risques :

Le 5 novembre 2015, l'ANSM a approuvé les outils de minimisation des risques, communs à toutes les spécialités à base d'isotrétinoïne orale.

- Les documents suivants ont été optimisés et harmonisés afin de minimiser les risques de tératogénicité, de troubles métaboliques (lipidiques et hépatiques), de troubles psychiatriques :
 - Le Guide du médecin,
 - Le Guide du pharmacien,
 - La Brochure d'information destinée aux hommes,
 - La Brochure d'information destinée aux femmes, comportant un carnet-patient de suivi, un formulaire d'accord de soins et de contraception et des informations sur la contraception,

- De nouveaux documents de minimisation des risques sont mis en place, avec notamment, dans le guide du médecin :
 - L'Outil d'aide au dialogue entre le prescripteur et le patient concernant le risque potentiel de troubles psychiatriques,
 - Le Courrier de liaison entre le dermatologue et le professionnel de santé en charge de la contraception de la patiente,
 - le Courrier de liaison entre le dermatologue et le médecin en charge du patient (suivi/renouvellement).

04.3 Données de prescription

► Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2016), PROCUTA a fait l'objet de 217.054 prescriptions dont 89 137 pour PROCUTA 40 mg, 65 279 pour PROCUTA 20 mg, 47 562 pour PROCUTA 10 mg et 15 076 pour PROCUTA 5 mg.

PROCUTA a été essentiellement prescrit dans l'acné, toutefois, le type d'acné n'a pas été précisé dans la grande majorité des cas.

► L'ANSM a publié les résultats d'une étude longitudinale, rétrospective, menée sur l'EGB¹³, 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 vigueur²⁴. 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 systémiques²⁵), 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^{26,27}. 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

²⁴ ANSM. Etude des prescriptions d'isotrétinoïne orale en France. Période 2007-2013. 13 janvier 2015.

²⁵ Doxycycline, lymécycline, minocycline et/ou érythromycine pendant 3 mois, dans les 100 jours précédant le début du traitement par isotrétinoïne.

²⁶ Traitement de l'acné par voie locale et générale. Afssaps. Recommandations de bonne pratique. Mai 2008

www.ansm.fr, Publications/Recommandations/Médicaments

²⁷ Recommandations de la Société Française de Dermatologie (juin 2015) : www.sfdermato.org/recommandations-scores-et-echelles/recommandations.html

intention après échec d'un traitement classique (antibiotiques systémiques, traitement topique) bien mené (pendant 3 mois et avec une bonne observance).

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 23 mai 2012, la place de PROCUTA dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

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 mai 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.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

► L'efficacité des spécialités PROCUTA est importante. Les effets indésirables sont nombreux et fréquents, les plus sévères sont les effets tératogènes et les risques suicidaires.

Le rapport efficacité/effets indésirables des spécialités PROCUTA dans l'acné sévère est modéré.

► Ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention du traitement de l'acné, après échec des autres traitements bien menés dans les formes étendues ou d'évolution prolongée, ce sont des traitements de première intention dans les formes nodulaires et les autres formes sévères.

► Il existe des alternatives contenant de l'isotrétinoïne.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités PROCUTA 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.

06 ANNEXE

Tableau comparatif des modifications apportées au RCP depuis la précédente demande de renouvellement d'inscription sur la liste des médicaments remboursables pour les spécialités PROCUTA

PROCUTA RCP du 18 juillet 2011	PROCUTA RCP du 24 août 2015
<p>4.3. Contre-indications</p> <p>L'isotrétinoïne est contre-indiquée chez les femmes enceintes ou qui allaitent (voir rubrique 4.6).</p> <p>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).</p> <p>L'isotrétinoïne est également contre-indiquée en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none">• Hypersensibilité à l'isotrétinoïne ou à l'un des excipients du produit• Insuffisance hépatique ;• Hyperlipidémie ;• Hypervitaminose A ;• Association avec les tétracyclines (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ») ;• Allergie à l'huile d'arachide ou à l'huile de soja car PROCUTA contient de l'huile de soja.	<p>4.3. Contre-indications</p> <p>L'isotrétinoïne est contre-indiquée chez les femmes enceintes ou qui allaitent (voir rubrique 4.6).</p> <p>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).</p> <p>L'isotrétinoïne est également contre-indiquée en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none">• Hypersensibilité à l'isotrétinoïne ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du produit ;• Insuffisance hépatique ;• Hyperlipidémie ;• Hypervitaminose A ;• Association avec les tétracyclines (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ») ;• Allergie à l'huile d'arachide ou à l'huile de soja car PROCUTA contient de l'huile de soja ;• Prise concomitante de vitamine A (voir rubrique 4.5) ;• Prise concomitante d'autres rétinoïdes (acitrétine, alitrétinoïne) (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions 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 » :

- 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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions 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

Information des patientes :

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 » :

- 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 4 semaines 1 mois avant le début du traitement, se poursuivant pendant toute la durée du traitement et se prolongeant 4 semaines 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 ;

- 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.

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 l'isotrétinoïne, même en cas d'aménorrhée.

Tests de grossesse

Le choix du test de grossesse doit se porter sur des tests validés par les

- 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 **4 semaines** ~~un mois~~ avant le début du traitement et qu'elle poursuit cette contraception pendant toute la durée du traitement et au moins **4 semaines** ~~un mois~~ 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 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 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).

~~Les patientes en âge de procréer doivent utiliser au minimum une méthode de contraception efficace.~~

autorités sanitaires locales et effectués sous la responsabilité d'un médecin, avec une sensibilité minimale de 25mUI/mL. 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, 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.

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 du 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

~~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 l'isotrétinoïne, même en cas d'aménorrhée.~~

Tests de grossesse

~~Le choix du test de grossesse doit se porter sur des tests validés par les autorités sanitaires locales et effectués sous la responsabilité d'un médecin, avec une sensibilité minimale de 25mUI/mL. Il est recommandé d'effectuer les tests dans les 3 premiers jours du cycle menstruel, selon le schéma suivant:~~

Des tests de grossesse 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 **plasmatique** 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

Un test de grossesse plasmatique 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

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 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 dermatites 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.

les 28 jours.

~~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

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

~~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 **4 semaines-30 jours** de traitement ; la poursuite du traitement nécessite une nouvelle 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 suivant 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 **des 4 semaines** 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

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 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.

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 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 dermatites 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

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).

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 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

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.

Liées aux excipients

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

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 hypertriglycémidémie 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 ~~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 **nouveaux** cas de diabète sont apparus durant le traitement par isotrétinoïne.

Excipient ~~Liés aux 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 ou d'autres rétinoïdes 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).

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

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 intracrânienne.

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).

~~L'administration concomitante d'isotrétinoïne et de vitamine A ou d'autres rétinoïdes 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).~~

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

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

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

La grossesse est une contre-indication absolue au traitement par l'isotrétinoïne (voir rubrique 4.3). 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 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 contre-indiquée au cours de l'allaitement.

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.

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 exposé, l'isotrétinoïne est contre-indiquée au cours de l'allaitement.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors du traitement par isotrétinoïne sont une sécheresse des muqueuses, notamment labiale (chéilite), nasale (épistaxis) et oculaire (conjonctivite) ; et une sécheresse de la peau. Ces effets indésirables, 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.

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 (chéilite), nasale (épistaxis) et oculaire (conjonctivite) ; et une sécheresse de la peau. Ces effets indésirables, 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 ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans le tableau des effets indésirables

suppression des chiffres de fréquence dans le tableau

Ajout de Rhabdomyolyse parmi les Effets musculo-squelettiques et du tissu conjonctif à une fréquence très rare

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.