

**ANNEXE I**  
**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**ROACCUTANE 10 mg, capsule molle**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Isotrétinoïne.....	10 mg
Huile de soja raffinée.....	107,92 mg
Cire d'abeille jaune.....	7,68 mg
Huile de soja hydrogénée.....	7,68 mg
Huile de soja partiellement hydrogénée.....	30,72 mg

Pour une capsule molle

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle.

Capsule ovale, opaque, de couleur rose avec ROA 10 marqué à l'encre noire.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Acnés sévères (telles que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) résistantes à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

L'isotrétinoïne doit être uniquement prescrite par ou sous la surveillance de médecins ayant l'expérience de l'utilisation des rétinoïdes systémiques dans le traitement de l'acné sévère ainsi qu'une parfaite connaissance des risques de l'isotrétinoïne et de la surveillance qu'elle impose.

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

#### Adolescents, adultes et personnes âgées

Le traitement par isotrétinoïne doit être débuté à la posologie de 0,5 mg/kg/jour.

La réponse thérapeutique à l'isotrétinoïne et certains des effets indésirables sont dose dépendants et varient d'un patient à l'autre. Cela nécessite un ajustement individuel de la dose au cours du traitement. Pour la plupart des patients, la dose se situe entre 0,5 et 1 mg/kg/jour.

Les taux de rémission prolongée et de rechute 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.

### **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).

L'isotrétinoïne est également contre-indiquée chez les patients ayant une hypersensibilité à l'isotrétinoïne ou à l'un des excipients du produit. Roaccutane contient de l'huile d'arachide, de l'huile de soja, de l'huile de soja partiellement hydrogénée et de l'huile de soja hydrogénée. Par conséquent, Roaccutane est contre-indiqué chez les patients allergiques à l'arachide ou au soja.

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

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

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### *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 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 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 25 mUI/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, 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.

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

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

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.

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

### **Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif**

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

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 intracrânienne bénigne**

Des cas d'hypertension intracrânienne bénigne ont été observés chez des patients traités par isotrétinoïne. Certains sont survenus lors de l'utilisation concomitante de tétracyclines (voir rubrique 4.3 et rubrique 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 pétechie) des extrémités et manifestations systémiques, ont été rapportés. Les réactions allergiques sévères nécessitent l'interruption du traitement et une surveillance étroite.

### **Intolérance au fructose**

Roaccutane contient du sorbitol. Les patients présentant un problème héréditaire rare d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

### **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'interaction**

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

Des cas d'hypertension intracrânienne bénigne (pseudotumor cerebri) ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'isotrétinoïne et de tétracyclines. Par conséquent, un traitement concomitant par tétracyclines doit être évité (voir rubriques 4.3 et 4.4).

L'application 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).

## **4.6 Grossesse et allaitement**

**La grossesse est une contre-indication absolue au traitement par 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 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 cono-trunciales 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 l'enfant exposé par l'intermédiaire du lait maternel, l'isotrétinoïne est 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**

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 persistent après l'arrêt du traitement.

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

<i>Infections :</i> Très rare ( $\leq 1/10\ 000$ )	Infection bactérienne (cutanéomuqueuse) à germes Gram positif
<i>Troubles de la circulation sanguine et lymphatique :</i> Très fréquent ( $\geq 1/10$ )  Fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) Très rare ( $\leq 1/10\ 000$ )	Anémie, augmentation de la vitesse de sédimentation, thrombopénie, thrombocythémie Neutropénie Lymphadénopathies
<i>Troubles du système immunitaire :</i> Rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$ )	Réactions allergiques cutanées, réactions anaphylactiques, hypersensibilité
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i> Très rare ( $\leq 1/10\ 000$ )	Diabète, hyperuricémie
<i>Troubles psychiatriques :</i> Rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$ )  Très rare ( $\leq 1/10\ 000$ )	Dépression, dépression aggravée, tendance agressive, anxiété et changements d'humeur Troubles du comportement, manifestations psychotiques, idées suicidaires, tentative de

	suicide, suicide
<i>Troubles du système nerveux :</i> Fréquent ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ) Très rare ( $\leq 1/10\ 000$ )	Céphalées Hypertension intracrânienne bénigne, convulsions, somnolence, vertiges
<i>Troubles oculaires :</i> Très fréquent ( $\geq 1/10$ )  Très rare ( $\leq 1/10\ 000$ )	Blépharite, conjonctivite, sécheresse oculaire, irritation oculaire Vision floue, cataracte, achromatopsie (altération de la vision des couleurs), intolérance au port des lentilles de contact, opacités cornéennes, baisse de la vision nocturne, kératite, oedème papillaire (témoignant d'une hypertension intracrânienne bénigne), photophobie, troubles visuels
<i>Troubles de l'oreille et du conduit auditif :</i> Très rare ( $\leq 1/10\ 000$ )	Baisse de l'acuité auditive
<i>Troubles vasculaires :</i> Très rare ( $\leq 1/10\ 000$ )	Vascularite (par exemple maladie de Wegener, vascularite allergique)
<i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :</i> 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
<i>Troubles gastrointestinaux :</i> 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)
<i>Troubles hépto-biliaires :</i> Très fréquent ( $\geq 1/10$ )  Très rare ( $\leq 1/10\ 000$ )	Elévation des transaminases (voir rubrique 4.4) Hépatite
<i>Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :</i> Très fréquent ( $\geq 1/10$ )  Rare ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ ) Très rare ( $\leq 1/10\ 000$ )	Chéilite, dermites, 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

<i>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :</i>	
Très fréquent ( $\geq 1/10$ )	Arthralgies, myalgies, douleurs 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
<i>Troubles rénaux et urinaires :</i>	
Très rare ( $\leq 1/10\ 000$ )	Glomérulonéphrite

<i>Troubles généraux et accidents liés au site d'administration :</i>	
Très rare ( $\leq 1/10\ 000$ )	Formation accrue de tissus granulomateux, malaise
<i>Investigations :</i>	
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
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.*

#### 4.9 Surdosage

L'isotrétinoïne est un dérivé de la vitamine A. Bien que sa toxicité aiguë soit faible, des signes d'hypervitaminose A pourraient survenir en cas de surdosage accidentel. Les symptômes d'hypervitaminose A comportent des céphalées intenses, des nausées ou vomissements, une somnolence, une irritabilité et un prurit. Les symptômes d'un surdosage accidentel ou intentionnel d'isotrétinoïne seraient probablement comparables ; on peut s'attendre à ce qu'ils soient réversibles et spontanément résolutifs.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Rétinoïdes dans le traitement de l'acné  
Code ATC : D10BA01

#### *Mécanisme d'action*

L'isotrétinoïne est un stéréo-isomère de l'acide tout-trans rétinoïque (trétinoïne). Le mécanisme d'action exact de l'isotrétinoïne n'est pas encore précisément élucidé, mais il a été établi que l'amélioration observée dans le tableau clinique de l'acné sévère est associée à une suppression de l'activité des glandes sébacées et à une diminution histologiquement prouvée de la taille de ces glandes. De plus, il a été démontré que l'isotrétinoïne exerçait un effet anti-inflammatoire au niveau du derme.

## **Effets**

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### **Absorption**

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

### **Distribution**

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

### **Métabolisme**

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

La transformation de l'isotrétinoïne en trétinoïne (acide tout-trans rétinoïque) étant une réaction réversible (interconversion), le métabolisme de la trétinoïne est par conséquent lié avec celui de l'isotrétinoïne. On estime que 20 à 30% de la dose d'isotrétinoïne est métabolisée par isomérisation.

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

### **Elimination**

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

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

### **Pharmacocinétique dans des situations cliniques particulières**

L'isotrétinoïne étant contre-indiquée chez les insuffisants hépatiques, peu de données sont disponibles sur la cinétique du médicament dans cette population de patients. L'insuffisance rénale ne réduit pas significativement la clairance plasmatique de l'isotrétinoïne ou de la 4-oxo-isotrétinoïne.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

#### *Toxicité aiguë*

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

#### *Toxicité chronique*

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

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

#### *Tératogénicité*

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

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

#### *Fertilité*

Aux doses thérapeutiques, l'isotrétinoïne n'affecte pas le nombre, ni la mobilité ni la morphologie des spermatozoïdes ; la prise d'isotrétinoïne par un homme n'affecte pas le développement embryonnaire.

#### *Mutagénicité*

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

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

## 6.1 Liste des excipients

Composition de la capsule : huile de soja raffinée, cire d'abeille jaune, , huile de soja hydrogénée, huile de soja partiellement hydrogénée.

Composition de la tunique de la capsule : gélatine, glycérol, Karion 83 (contenant du sorbitol, du mannitol, de l'amidon hydrolysé hydrogéné), dioxyde de titane E171, canthaxanthine E161 (contenant de la gélatine, de l'huile d'arachide, de la canthaxanthine, du palmitate d'ascorbyle, de l' $\alpha$ -tocophérol et de la silice).

Composition de l'encre d'impression : laque, oxyde de fer noir E172.

## 6.2 Incompatibilités

Sans objet

## 6.3 Durée de conservation

3 ans

## 6.4 Précautions particulières de conservation

- Plaquettes thermoformées de TRISTAR (PVC/PE/PVDC) :  
A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
Conserver les plaquettes thermoformées dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.
- Plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium) :  
A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
Conserver les plaquettes thermoformées dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

20, 30, 50 ou 100 capsules sous plaquette thermoformée de TRISTAR (PVC/ PE/ PVDC)

20, 30, 50 ou 100 capsules sous plaquette thermoformée (Aluminium/Aluminium)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

A la fin du traitement, les capsules de ROACCUTANE non utilisées devront être rapportées au pharmacien.

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

### ROCHE

52, boulevard du Parc

92521 NEUILLY-SUR-SEINE Cedex

## 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

368 808-9 : 20 capsules sous plaquette thermoformée de TRISTAR (PVC/ PE/ PVDC),

327 123-1 : 30 capsules sous plaquette thermoformée de TRISTAR (PVC/ PE/ PVDC),  
368 809-5 : 50 capsules sous plaquette thermoformée de TRISTAR (PVC/ PE/ PVDC),  
368 810-3 : 100 capsules sous plaquette thermoformée de TRISTAR (PVC/ PE/ PVDC).

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

16 avril 1984

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

5 juillet 2007

**11. DOSIMETRIE**

Sans objet

**12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet

---

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Pour les femmes en âge de procréer :

- la prescription nécessite préalablement le recueil de l'accord de soins et de contraception de la patiente ;
- la prescription est limitée à un mois de traitement dont la poursuite nécessite une nouvelle prescription ;
- 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 sur l'ordonnance :

- 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)