

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

3. FORME PHARMACEUTIQUE

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Acné sévère (nodulaire et conglobata).

Acné ayant résisté à un traitement classique d'au moins 3 mois (traitement antibiotique en association avec des traitements locaux).

4.2 Posologie et mode d'administration

L'isotrétinoï ne ne doit être prescrit que par les médecins ayant une bonne expérience du maniement des rétinoï des oraux et une parfaite connaissance du risque tératogène de ce médicament.

Posologie

La posologie peut varier de 0,5 à 1 mg/kg/jour.

Il est possible de constater une aggravation temporaire de l'acné en début de traitement.

L'efficacité et les effets indésirables varient selon les malades, la posologie doit être adaptée aux besoins individuels.

Mode d'administration

Les capsules doivent être absorbées au cours des repas, soit en prise unique quotidienne, soit en doses fractionnées réparties sur les trois repas.

Durée de traitement

La durée habituelle de traitement est de 4 à 6 mois.

Pour éviter les récives, il est recommandé d'atteindre une dose cumulée de 100 à 150 mg/kg pendant une cure (une cure étant la durée pendant laquelle le patient reçoit un traitement continu).

L'amélioration des lésions cutanées se poursuit fréquemment après l'arrêt du traitement.

4.3 Contre-indications

- Femme enceinte.
- Femme qui allaite.
- Femmes en âge de procréer en l'absence de moyens efficaces de contraception (cf. Mises en Garde et Grossesse et allaitement).
- Insuffisance rénale ou hépatique.
- Hypervitaminose A.
- Hyperlipidémie.
- Hypersensibilité à l'isotrétinoï ne ou à l'un des composants.
- Association avec les tétracyclines (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Mises en garde

Ce médicament est TERATOGENE.
Une contraception efficace est obligatoire chez les femmes en âge de procréer.
Ce médicament est soumis à une surveillance particulière.

CONDUITE DU TRAITEMENT

Avant la prescription d'isotrétinoï ne :

1. Il est impératif d'informer tous les patients, hommes et femmes, du risque tératogène.

L'information doit particulièrement insister sur le fait que les patients ne doivent, en aucune manière, conseiller ou donner ce médicament à une personne de leur entourage qui souffre d'une acné même semblable à la leur.

2. Il est impératif, chez les femmes en âge de procréer, de mettre en place ou de poursuivre un moyen de contraception efficace, sauf en cas de stérilité définitive et documentée de la patiente. Cette contraception efficace est obligatoire même chez les patientes qui déclarent ne pas avoir d'activité sexuelle.

3. Il est impératif d'informer les patientes du caractère obligatoire de la contraception. Celle-ci doit commencer un mois avant le début du traitement, être poursuivie pendant toute la durée du traitement et pendant le mois suivant l'arrêt de l'isotrétinoï ne en raison de la cinétique d'élimination du produit (cf. Propriétés pharmacocinétiques).

L'efficacité de la contraception est exprimée par l'indice de Pearl ; plus l'indice de Pearl est proche de zéro, plus la contraception est efficace :

- pilule oestroprogestative* sans oubli (indice de Pearl : 0 à 0,43%)

- ou dispositif intra-utérin **(indice de Pearl : 0 à 2%)
- ou ligature des trompes**

une contraception locale pourra être associée (préservatif ou éventuellement spermicide...)

ou

- s'il existe une contre-indication aux méthodes contraceptives précitées, une pilule microprogestative prise toujours à la même heure et sans oubli (indice de Pearl : 0,9 à 3%), associée à une contraception locale (préservatif ou éventuellement spermicide.)**

* Pour l'association éthynyl-estradiol 35 µg - acétate de cyprotérone 2 mg l'indice de Pearl n'a pas été déterminé avec précision.

** L'association d'une contraception locale à un dispositif intra-utérin, à une pilule microprogestative ou à une ligature de trompes est recommandée afin d'améliorer leur efficacité contraceptive. Cependant, l'efficacité de ces associations n'a pas été étudiée.

4. Il est impératif, chez les femmes en âge de procréer, de prescrire un test de grossesse plasmatique qualitatif (recherche qualitative de hCG plasmatiques), qui sera réalisé le 2^{ème} ou le 3^{ème} jour du cycle menstruel (règles) juste avant le début du traitement.

5. Un bilan biologique sanguin comprenant le dosage des triglycérides, du cholestérol total et des transaminases est nécessaire avant le début du traitement.
6. La notice doit être remise à tous les patients.
7. L'accord de soins et de contraception sera remis aux femmes en âge de procréer.

Prescription d'isotrétinoï ne :

La prescription de l'isotrétinoï ne chez les femmes en âge de procréer **ne peut se faire que si la patiente :**

- présente une acné sévère (nodulaire et conglobata) ou ayant résisté à un traitement classique d'au moins 3 mois (cf. Indications),
- comprend le risque tératogène et la nécessité d'un suivi rigoureux,
- accepte une contraception efficace et obligatoire sans interruption 1 mois avant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et 1 mois après la fin de celui-ci,
- est avertie de l'échec possible de la contraception et de la nécessité de consulter rapidement en cas d'aménorrhée,
- accepte de faire un test de grossesse plasmatique qualitatif (recherche qualitative d'hCG plasmatiques) juste avant le début du traitement (le 2^{ème} ou le 3^{ème} jour du cycle menstruel), tous les mois à date fixe pendant le traitement et 5 semaines après la fin de celui-ci,
- accepte de commencer le traitement par l'isotrétinoï ne en début de cycle menstruel et au plus tard 7 jours après la réalisation du test de grossesse si celui-ci est négatif.

Par conséquent, **le traitement** par l'isotrétinoï ne des femmes en âge de procréer **ne peut commencer qu'après :**

- un mois de contraception efficace bien suivie,
- la réalisation d'un test de grossesse plasmatique qualitatif (recherche qualitative d'hCG plasmatiques) au 2^{ème} ou 3^{ème} jour du cycle menstruel (règles). Le traitement sera prescrit seulement après contrôle de la négativité du test de grossesse.
La patiente devra être informée de la nécessité de débiter son traitement en début de cycle menstruel, au plus tard 7 jours après la réalisation du test de grossesse.
- évaluation de la compréhension par la patiente du risque tératogène et de la nécessité du suivi,
- recueil de l'accord de soins et de contraception signé.

Ces mêmes mesures (1 à 4) doivent être prises en cas de traitement réitéré (nouvelle cure).

L'ordonnance initiale comportera les mentions suivantes :

- la date du test qualitatif d'hCG plasmatiques (ce test doit être réalisé le 2^{ème} ou le 3^{ème} jour du cycle),
- la réalisation de l'évaluation du niveau de compréhension,
- la signature de l'accord de soins et de contraception,
- la mise en place d'une contraception efficace depuis au moins 1 mois.

Chaque ordonnance de renouvellement doit comporter les mentions suivantes :

- la date du test qualitatif d'hCG plasmatiques,
- la réalisation de l'évaluation du niveau de compréhension,
- la poursuite d'une contraception efficace.

Surveillance au cours du traitement :

Suivi des femmes en âge de procréer :

- Lors des consultations de suivi, tous les mois à date fixe, un contrôle de la négativité du test qualitatif d-hCG plasmatiques datant de moins de 3 jours devra être effectué afin de dépister le plus précocement possible une grossesse débutant malgré la contraception.

Suivi de tous les patients, hommes et femmes :

- si la posologie de l'isotrétinoï ne est maximale d'emblée, le premier bilan biologique de surveillance sera fait après 1 mois de traitement,
- si la posologie maximale est atteinte progressivement, le premier bilan biologique de surveillance sera fait après 1 mois de traitement à dose maximale.

Ce premier bilan doit comprendre un dosage de triglycérides, du cholestérol total, et des transaminases.

Un examen clinique régulier est ensuite nécessaire.

Une surveillance régulière de la fonction hépatique et des lipides sanguins avec dosage de triglycérides, du cholestérol total et des transaminases n'est nécessaire que chez les sujets présentant des facteurs de risque (diabète, obésité, alcoolisme, troubles du métabolisme lipidique).

Fin de traitement :

- La contraception doit être poursuivie 1 mois après l'arrêt du traitement par l'isotrétinoï ne.
- **A la fin du traitement, les patients et les patientes devront rapporter les capsules non utilisées à leur pharmacien.**
- 5 semaines après la fin du traitement, les femmes en âge de procréer doivent effectuer un test qualitatif d-hCG plasmatiques afin de s'assurer qu'une grossesse n'a pas débuté.

En raison de la présence d'isotrétinoï ne dans le sang et des risques de contamination éventuels de femmes enceintes, aucun patient ne doit effectuer un don de sang pendant le traitement ni au cours du mois suivant son arrêt.

En raison de la présence de sorbitol, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose.

Précautions particulières d'emploi

La prise concomitante de médicaments contenant de la vitamine A doit être évitée.

Eviter l'exposition au soleil ou aux rayons U.V. ou utiliser une crème solaire à haut coefficient de protection.

Eviter l'application locale de produits kératolytiques ou exfoliants pendant le traitement.

Les épilations à la cire, en particulier sur le visage, devront être évitées pendant le traitement par l'isotrétinoï ne et durant les 6 semaines suivant son arrêt en raison d'une fragilité cutanée accrue pouvant aller jusqu'au décollement épidermique .

Les dermabrasions devront être évitées pendant le traitement par l'isotrétinoï ne et durant les 6 mois qui suivent l'arrêt du traitement en raison d'un risque cicatriciel hypertrophique . Si une dermabrasion est effectuée avant le début du traitement par l'isotrétinoï ne, un délai de 3 mois doit être respecté.

Conseiller aux porteurs de lentilles de contact de donner la préférence aux lunettes, pendant la durée du traitement.

Des dépressions, des troubles du comportement et rarement des tentatives de suicide et des suicides ont été rapportés chez les patients traités par isotrétinoï ne. Une attention particulière devra être portée aux patients présentant des antécédents de dépression.

En cas d'apparition de signes de dépression chez les patients traités par l'isotrétinoï ne, l'arrêt immédiat du traitement devra être envisagé et un traitement approprié devra être entrepris.

Chez les patients asthmatiques ou ayant des antécédents d'asthme, l'introduction de l'isotrétinoï ne doit être progressive en surveillant la survenue de troubles respiratoires.

Chez les patients diabétiques, une surveillance accrue de la glycémie est recommandée.

Il existe un risque d'effets secondaires musculo-articulaires et/ou tendinites.

En conséquence, il est recommandé de diminuer l'activité physique intense pendant le traitement par isotrétinoï ne.

TABLEAU DE SUIVI DES PATIENTS **Suivi chez la femme**

Modalité de prescription	CONSULTATIONS						5 semaines après arrêt
	Avant la prescription	1 ^{ère} Prescription d'isotrétinoï ne ou un générique	Tous les mois				
			1 ^{er} mois	2 ^{ème} moi s	3 ^{ème} moi s	n ^{ème} moi s	
Date							
Remise de la notice d'information	G						
Formulaire d'accord de soins - remise - signature	G	G					
Evaluation de la compréhension		G	G	G	G	G	
Contraception efficace ¹ (mettre en route 1 mois avant ou poursuivre)	G	G	G	G	G	G	
Test de grossesse: - vérification de la négativité du test prescrit le mois précédent - prescription	G	G (2)	G (3)	G (3)	G (3)	G (3)	G
Dosage des transaminases, Chol., TG. ⁴ - prescription - vérification de la normalité	G	G (4)	G (4) G				
Examen clinique	G		G	G	G	G	

1 - Pilule estroprogestative sans oubli ou stérilet ou ligature des trompes (contraception locale associée conseillée). Si contre-indication, pilule microprogestative associée à une contraception locale.

2 - Test de grossesse plasmatique qualitatif (recherche qualitative d-hCG plasmatiques) à faire le 2 ou 3^{ème} jour du cycle menstruel (règles).

3 - Test de grossesse plasmatique qualitatif (recherche qualitative d-hCG plasmatiques) mensuel à date fixe à réaliser dans les 3 jours précédant la consultation.

4 - Après 1 mois à dose maximale. Ensuite vérifier régulièrement uniquement si facteurs de risque : diabète, obésité, alcoolisme, troubles du métabolisme lipidique

Suivi chez l'homme

Modalités de prescription	CONSULTATIONS					
	Avant la prescription	1 ^{ère} Prescription d'isotrétinoïne ou un générique	Après 1 mois à dose maximale	Tous les 2 mois	Tous les 2 mois	Tous les 2 mois
Date						
Remise de la notice d'information	G					
Dosage des transaminases, Chol., TG. ⁴ - prescription - vérification de la normalité	G	G (4)	G			
Examen clinique	G		G	G	G	G

Les capsules non utilisées en fin de traitement doivent être rapportées au pharmacien.

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

Association contre-indiquée :

+ **Tétracyclines (voie générale)** : risque d'hypertension intracrânienne.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

La grossesse est une contre-indication absolue au traitement par l'isotrétinoïne. Ce traitement impose un moyen de contraception efficace et obligatoire.

(cf. Mises en garde et précautions particulières d'emploi : conduite du traitement).

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 graves telles que : anomalies du système nerveux central (hydrocéphalie, microcéphalie, anomalies cérébelleuses), anomalies des oreilles (microtie, anotie, hypoplasie ou absence de conduit auditif externe), anomalies cardio-vasculaires (anomalies cono-truncales : Tétralogie de Fallot, transposition des gros vaisseaux,...), anomalies thymiques.

Allaitement

En l'absence de données sur le passage de l'isotrétinoïne dans le lait, et compte tenu des effets secondaires possibles, ce médicament est contre-indiqué au cours de l'allaitement.

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

Des troubles réversibles de la vision crépusculaire ont été observés au cours du traitement par ce médicament, imposant la plus grande prudence en cas de conduite de véhicule et d'utilisation de machines la nuit.

4.8 Effets indésirables

1-Effet tératogène (cf. rubriques Mises en garde et Grossesse et Allaitement)

2-Effets indésirables cutané-muqueux :

Ils sont les plus fréquents.

Parmi les signes précoces le plus souvent observés figurent :

- une chéilite, constante,
- une sécheresse et une irritation de la peau, notamment au visage (dermatite faciale),
- une irritation conjonctivale susceptible de se compliquer de blépharo-conjonctivite ou de kératite, L'irritation conjonctivale peut être prévenue par application de larmes artificielles.

Une intolérance au port des lentilles de contact peut nécessiter leur abandon et le recours aux lunettes, pour la durée du traitement.

- une sécheresse buccale, vaginale, pharyngée et nasale pouvant parfois s'accompagner d'épistaxis et d'enrouement,
- une poussée d'acné inflammatoire peut apparaître en début de traitement et se prolonger quelques semaines.

Parmi les manifestations cutané-muqueuses moins fréquentes figurent :

- des cas d'exanthème, de prurit, d'érythème noueux et de vascularite,
- une hyperpigmentation du visage,
- une hypertrichose à prédominance faciale,
- une sensibilité accrue au soleil,
- une alopecie tardive ou une modification de la texture des cheveux (cheveux plus fins), modérée et habituellement réversible à l'arrêt du traitement,
- une irritation du méat urétral, des hématuries,
- une modification de la flore bactérienne cutanée, avec un risque d'infection locale ou générale, en particulier à *Staphylococcus aureus*,
- des granulomes inflammatoires à *Staphylococcus aureus* siégeant sur les lésions acnéiques ou périunguéales,
- des dystrophies unguéales.

Ces effets indésirables disparaissent en général lors de l'interruption de traitement ; un traitement symptomatique adapté sera éventuellement associé.

Parmi les manifestations cutanées rarement observées figurent :

- des cas de fragilité cutanée accrue, pouvant aller jusqu'au décollement cutané, en particulier au visage, après épilation à la cire,
- des cas de cicatrices hypertrophiques après dermabrasion.

Cas particulier :

- de rares cas d'acné fulminans ont été rapportés. Les lésions kystiques évoluent très rapidement en lésions inflammatoires et suppuratives, puis ulcéro-nécrotiques avec présence habituellement de signes généraux (fièvre, arthralgies, myalgies) laissant le plus souvent des séquelles cicatricielles. L'arrêt du traitement s'impose et une corticothérapie par voie générale doit alors être entreprise.

3-Autres effets indésirables :

- en raison de la présence d'huile de soja, risque de survenue de réactions d'hypersensibilité (choc anaphylactique, urticaire),
- hypersudation, asthénie,
- une inflammation intestinale et rectale pouvant exceptionnellement se manifester sous forme de rectorragies mineures ou d'iléo-colite,
- photophobie, difficultés d'adaptation à la lumière crépusculaire ; cas isolés de troubles visuels (myopies, cataractes lenticulaires),
- troubles de l'audition pour certaines fréquences,
- la survenue de manifestations évoquant un syndrome d'hypertension intracrânienne (céphalées, nausées, troubles visuels) est exceptionnelle aux posologies recommandées,

- de rares observations de troubles neuro-psychiques ont été signalées (troubles du comportement, syndrome dépressif, crises convulsives, tentatives de suicide, suicides),
- myalgies, arthralgies; dans certains cas de myalgies, une augmentation des CPK était associée; de très rares cas d'arthrites et de tendinites,
- calcifications ligamentaires,
- très rares cas d'hyperostoses et très rares cas de soudure prématurée des épiphyses chez l'enfant ; ces modifications ont été décrites chez des patients traités pour des troubles sévères de la kératinisation, avec de fortes posologies et pendant des périodes prolongées.
Quelques rares cas d'hyperostose ont également été observés, aux posologies recommandées, dans le traitement des acnés sévères.
- des très rares cas de diabète insulino-dépendant,
- cas isolés de bronchospasme ou d'exacerbation d'asthme,
- cas exceptionnels de pleurésies à éosinophiles et pneumopathies interstitielles.

4-Effets indésirables biologiques :

- une élévation transitoire et réversible des transaminases (cf précautions d'emploi) ainsi que quelques cas d'hépatites réversibles à l'arrêt du traitement ont été observés,
- une élévation des triglycérides et du cholestérol sanguins ainsi qu'une diminution des HDL, en particulier avec de fortes posologies et chez les patients à risques (dyslipidémie familiale, diabète, obésité ou alcoolisme).
En cas d'élévation des triglycérides, pouvant favoriser la survenue d'une pancréatite, il convient d'arrêter le traitement ;
- de rares cas d'élévation de la vitesse de sédimentation, d'hyperuricémie, de protéinurie, d'anémie, de neutropénie, de thrombocytopénie ou de thrombocytose modérées ont été observés,
- de rares cas de déséquilibres glycémiques ont été observés chez des patients diabétiques.

Dans la majorité des cas, les effets indésirables biologiques dépendent de la dose et régressent après une réduction de la posologie ou à l'arrêt du traitement.

4.9 Surdosage

La toxicité de l'isotrétinoïl en surdosage aigu est faible. Cependant des signes d'hypervitaminose A (céphalées, nausées, vomissements) sont susceptibles d'apparaître. Une évacuation gastrique précoce et une surveillance en milieu spécialisé sont recommandées.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

PREPARATION ANTIACNEIQUE A USAGE SYSTEMIQUE,
Code ATC : D10BA01
(D : dermatologie)

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

L'effet essentiel de l'isotrétinoïl ne est la réduction, par un mécanisme non hormonal, de la sécrétion sébacée.

On constate une diminution du volume des glandes sébacées.

L'isotrétinoïl ne a aussi d'autres actions :

- elle diminue la rétention sébacée en modifiant les cornéocytes du canal folliculaire, qui deviennent moins cohérents, d'où expulsion des comédons ;
- elle réduit indirectement le nombre des propionibacterium acnes en modifiant leur environnement, la diminution du sébum et des espaces folliculaires étant beaucoup moins favorable à leur prolifération ;
- enfin, elle atténue l'inflammation cutanée en diminuant le chimiotactisme des polynucléaires et des monocytes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'isotrétinoï ne est résorbée par voie digestive. Les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues en 2 à 3 heures, en moyenne, après la prise.

La biodisponibilité est d'environ 25%. Elle est augmentée au cours d'un repas gras.

Pour une même dose, les valeurs de la concentration plasmatique maximale et de la surface sous la courbe d'isotrétinoï ne varient notablement d'un sujet à l'autre.

En revanche, chez un même sujet, ces paramètres sont proportionnels à la dose : la cinétique plasmatique de l'isotrétinoï ne est linéaire, ce qui se traduit également par un plateau stable des concentrations plasmatiques en cas d'administrations répétées.

La demi-vie d'élimination est le plus souvent comprise entre 13 et 22 heures (valeurs extrêmes: 10-77 heures).

L'isotrétinoï ne est fortement liée à l'albumine plasmatique ; la fixation protéique est supérieure à 99%.

Le principal métabolite de l'isotrétinoï ne est la 4-oxo-isotrétinoï ne, pharmacologiquement active. Sa demi-vie plasmatique est de 29 heures en moyenne (extrême : 20-50 heures).

On identifie également dans le plasma, en faible quantité, la 4-hydro-isotrétinoï ne ainsi que la 4-oxo et la 4-hydroxy-trétinoï ne.

L'élimination se fait principalement par voie biliaire (cycle entérohépatique) sous forme d'isotrétinoï ne et de métabolites glucuroconjugués. Ces derniers sont également éliminés par voie urinaire.

5.3 Données de sécurité précliniques

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Incompatibilités

6.2 Durée de conservation

6.3 Précautions particulières de conservation

6.4 Nature et contenance du récipient

6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

LISTE I

Médicament soumis à prescription restreinte nécessitant préalablement le recueil de l'accord de soins et de contraception de la patiente, et une surveillance particulière pendant le traitement.

La prescription aux femmes en âge de procréer 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 réalisation du test plasmatique de grossesse effectué chaque mois par la patiente et dont la date figure sur l'ordonnance.

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

10. DATE D'APPROBATION/REVISION

ANNEXE II

NOTICE

1. IDENTIFICATION DU MEDICAMENT

a) DENOMINATION

b) COMPOSITION QUALITATIVE / COMPOSITION QUANTITATIVE

c) FORME PHARMACEUTIQUE

d) CLASSE PHARMACO-THERAPEUTIQUE

PREPARATION ANTIACNEIQUE A USAGE SYSTEMIQUE,
Code ATC : D10BA01
(D : Dermatologie)

e) NOM ET ADRESSE DE L'EXPLOITANT

2. DANS QUELS CAS UTILISER CE MEDICAMENT

Ce médicament contient un dérivé de la vitamine A. Il est indiqué dans :

- certaines formes d'acnés sévères,
- acné ayant résisté à un traitement classique d'au moins 3 mois (traitement antibiotique en association avec des traitements locaux).

3. ATTENTION !

a) **DANS QUELS CAS NE PAS UTILISER CE MEDICAMENT**

Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- femme enceinte,
- femme qui allaite,
- femme en âge d'être enceinte n'utilisant pas de méthode de contraception efficace (cf. Mises en Garde et Grossesse-Allaitement),
- insuffisance rénale ou hépatique (maladie grave des reins ou du foie),
- hypervitaminose A (excès de vitamine A dans l'organisme),
- hyperlipidémie (excès de lipides dans le sang),
- allergie à l'isotrétinoïne ou à l'un des autres composants,
- association avec un antibiotique de la famille des tétracyclines (cf. chapitre Interactions médicamenteuses et autres interactions).

En cas de doute, il est indispensable de demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

b) MISES EN GARDE SPECIALES

MISES EN GARDE SPECIALES CONCERNANT LES FEMMES :

ATTENTION

Ce médicament peut provoquer des malformations graves pour l'enfant à naître si vous êtes enceinte pendant le traitement ou dans le mois qui suit l'arrêt du traitement.

Pendant cette période, une contraception efficace est donc obligatoire chez les femmes en âge d'être enceinte.

La prise de ce médicament nécessite un bilan préalable ainsi qu'une surveillance particulière par votre médecin.

Avant la mise sous traitement, vous devez :

- 1) mettre en route ou poursuivre une contraception efficace c'est à dire :
 - une pilule contraceptive estroprogestative sans oubli,
 - ou un stérilet auquel il est recommandé d'associer une contraception locale (préservatif, spermicide, ...),
 - ou une ligature des trompes à laquelle il est recommandé d'associer à une contraception locale (préservatif, spermicide, ...),
 - ou si vous présentez une contre-indication aux méthodes contraceptives précitées, une pilule microprogestative prise toujours à la même heure et sans oubli associée à une contraception locale (préservatif, spermicide,...).

Cette contraception est OBLIGATOIRE.

Votre médecin ne peut pas vous prescrire d'isotrétinoï ne si vous ne voulez pas ou ne pouvez pas suivre une de ces méthodes de contraception.

Cette contraception doit débuter un mois avant le début du traitement par isotrétinoï ne, être poursuivie pendant toute la durée du traitement et un mois après la fin de celui-ci.

- 2) Faire un test sanguin de grossesse le 2^{ème} ou 3^{ème} jour des règles : recherche qualitative d'hCG plasmatiques (leur présence dans le sang traduit une grossesse). Ce test doit vous être prescrit par votre médecin. Ce test doit être négatif pour débuter le traitement. La première prise d'isotrétinoï ne doit avoir lieu le plus tôt possible après le résultat du test de grossesse et au plus tard 7 jours après la réalisation de ce test.
- 3) remplir et signer le document concernant l'accord de soins et de contraception afin que votre médecin soit assuré que vous avez bien compris que :
 - vous ne devez pas être enceinte lorsque vous commencez le traitement,
 - vous ne devez pas devenir enceinte pendant le traitement et pendant le mois qui suit son arrêt,
 - il existe un risque de survenue de malformations graves pour l'enfant à naître si vous êtes enceinte pendant le traitement ou pendant le mois suivant son arrêt,
 - vous ne devez, en aucun cas, donner ou conseiller ce médicament à une personne de votre entourage qui présente une acné même semblable à la vôtre.

Pendant le traitement, vous devez :

- 1) poursuivre votre contraception,
- 2) revoir votre médecin tous les mois.

Dans les 3 jours qui précèdent chaque consultation, tous les mois à date fixe, vous devez faire un test sanguin de grossesse (recherche qualitative d'hCG plasmatiques) prescrit par votre médecin, ainsi qu'un bilan biologique si votre médecin le juge nécessaire. Le test de grossesse doit être négatif pour continuer le traitement.

En cas d'oubli de votre pilule contraceptive, suivre les instructions contenues dans la notice de cette pilule contraceptive et avertissez immédiatement un médecin en lui indiquant que vous êtes traitée par isotrétinoïne, afin qu'il puisse vous prescrire si nécessaire un test de grossesse.

En cas de non survenue des règles avertissez immédiatement un médecin en lui indiquant que vous êtes traitée par isotrétinoïne, afin qu'il puisse vous prescrire si nécessaire un test de grossesse.

Si vous portez un stérilet, avertissez votre médecin si vous constatez une modification du cycle, retard de règle ou autre, afin qu'il puisse vous prescrire un test de grossesse au moindre doute.

Après l'arrêt du traitement, vous devez :

- 1) poursuivre votre contraception : une grossesse survenant dans le mois qui suit l'arrêt du traitement vous exposerait aux mêmes risques de malformations graves pour l'enfant à naître. En effet, l'isotrétinoïne est éliminée lentement de l'organisme.

Il est donc **impératif de poursuivre votre contraception pendant 1 mois après l'arrêt** d'isotrétinoïne ;

- 2) faire un test sanguin de grossesse 5 semaines après l'arrêt d'isotrétinoïne afin de s'assurer qu'une grossesse n'a pas débuté et consulter votre médecin dans les 3 jours qui suivent la réalisation de ce test,
- 3) rapporter vos capsules d'isotrétinoïne non utilisées à votre pharmacien.

MISES EN GARDE SPECIALES CONCERNANT LES HOMMES :

La prise de ce médicament nécessite un bilan préalable ainsi qu'une surveillance particulière par votre médecin, vous ne devez, en aucun cas, donner ou conseiller ce médicament à une personne de votre entourage même si elle présente une acné semblable à la vôtre.

En effet, si vous donnez ce médicament à une femme et qu'elle devienne enceinte pendant le traitement ou dans le mois qui suit l'arrêt du traitement, il y a un risque de malformations graves pour l'enfant à naître.

- 1) Vous devez revoir votre médecin après le premier mois de traitement à posologie maximale pour qu'il vous prescrive un bilan sanguin,
- 2) vous devez revoir ensuite votre médecin tous les 2 mois, avec un bilan sanguin s'il le juge nécessaire,
- 3) à la fin du traitement, vous devez rapporter vos capsules d'isotrétinoïne non utilisées à votre pharmacien.

Aucun effet malformatif pour l'enfant à naître n'est attendu lorsque seul le père est traité.

c) PRECAUTIONS D'EMPLOI

- éviter l'exposition au soleil, aux rayons U.V. ou utiliser un produit anti-solaire à haut coefficient de protection,
- pendant le traitement, éviter l'application locale de produit irritant. Demander conseil à votre médecin,
- les épilations à la cire, en particulier sur le visage, doivent être évitées pendant le traitement par isotrétinoï ne et durant les 6 semaines suivant son arrêt, en raison d'une fragilité cutanée importante de la peau,
- la dermabrasion (geste chirurgical) doit être évitée pendant le traitement et durant les 6 mois suivant son arrêt, afin d'éviter des cicatrices importantes. Si vous avez eu une dermabrasion, vous devez attendre 3 mois avant de débiter un traitement par isotrétinoï ne,
- il est conseillé, pendant le traitement, d'arrêter de porter des lentilles de contact et de donner la préférence aux lunettes.
- Ce médicament contenant un dérivé de la vitamine A, ne pas prendre d'autres médicaments en contenant en raison du risque de surdosage.
- En cas d'antécédent de dépression, il est impératif de prévenir votre médecin.
En cas d'apparition de signes de dépression pendant le traitement (troubles du sommeil, troubles du comportement,...), il est impératif de prévenir votre médecin.

Celui-ci pourra évaluer les troubles que vous présentez et ainsi juger de la nécessité de poursuivre le traitement.

- En cas d'asthme ou d'antécédents d'asthme, le traitement par isotrétinoï ne doit être commencé progressivement en surveillant la survenue de troubles respiratoires.
- En cas de diabète, il est recommandé de renforcer la surveillance de la glycémie.
- En raison d'un risque d'effets secondaires musculaires et articulaires, il est recommandé de diminuer l'activité physique intense pendant le traitement.

En raison de la présence de ce médicament dans le sang
aucun(e) patient(e) ne doit effectuer un don de sang
pendant le traitement ni pendant le mois qui suit son arrêt.

En cas de doute, ne pas hésiter à demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

d) INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET AUTRES INTERACTIONS

Afin d'éviter d'éventuelles interactions entre plusieurs médicaments, il faut signaler systématiquement tout autre traitement en cours à votre médecin ou à votre pharmacien, notamment un traitement antibiotique avec des tétracyclines.

e) GROSSESSE - ALLAITEMENT

Grossesse

ATTENTION :
Ce médicament peut provoquer des malformations graves pour l'enfant à naître si vous êtes enceinte pendant le traitement ou dans le mois qui suit l'arrêt du traitement.

Schéma de malformations externes possibles suite à une grossesse survenue lors d'un traitement à l'isotrétinoïne : oreille(s) absente(s) ou d'insertion basse, grosse tête et petit menton. Ce schéma ne montre pas les malformations internes qui sont souvent associées : malformations du cœur, du thymus et du système nerveux.

Il est **indispensable** de respecter les recommandations de votre médecin : cf Mises en garde.

Allaitement

Si vous débutez le traitement après une grossesse, l'utilisation de ce médicament est **contre-indiquée** pendant la période d'allaitement.

f) CONDUCTEURS ET UTILISATEURS DE MACHINES

L'attention des conducteurs et des utilisateurs de machines est attirée sur le fait que des troubles réversibles de la vision en semi-obscurité ou dans l'obscurité imposent la plus grande prudence.

g) SPORTIFS

h) LISTE DES EXCIPIENTS DONT LA CONNAISSANCE EST NECESSAIRE POUR UNE UTILISATION SANS RISQUE CHEZ CERTAINS PATIENTS

4. COMMENT UTILISER CE MEDICAMENT

a) POSOLOGIE

Suivre strictement la prescription de votre médecin.

b) MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

VOIE ORALE

Prendre les capsules au cours des repas.

c) FREQUENCE ET MOMENT AUQUEL LE MEDICAMENT DOIT ETRE ADMINISTRE

Suivre la prescription de votre médecin.

d) DUREE DU TRAITEMENT

La durée habituelle de traitement est de 4 à 6 mois mais seul votre médecin peut la déterminer.

e) CONDUITE A TENIR EN CAS DE SURDOSAGE

f) CONDUITE A TENIR AU CAS OU L'ADMINISTRATION D'UNE OU PLUSIEURS DOSES A ETE OMMISE

g) RISQUE DE SYNDROME DE SEVRAGE

5. EFFETS NON SOUHAITES ET GENANTS

1) Effet tératogène c'est-à-dire pouvant provoquer des malformations pour l'enfant à naître (c.f. Mises en Garde et Grossesse et Allaitement).

2) Effets indésirables cutanés et muqueux.

Certains sont fréquents :

- gerçures des lèvres,
- sécheresse et irritation de la peau, surtout du visage,
- sécheresse des yeux avec irritation et parfois troubles oculaires.
En cas d'intolérance au port de lentilles de contact, il peut être nécessaire de les abandonner pendant la durée du traitement et de porter des lunettes,
- sécheresse du vagin, de la bouche, du nez avec parfois des saignements de nez.

Certains sont moins fréquents :

Ont été observés :

- des éruptions cutanées, des démangeaisons,
- une augmentation de la pigmentation du visage,
- une augmentation de la pilosité, notamment au niveau du visage,
- une sensibilité augmentée au soleil,
- des cas de chute modérée des cheveux, ou de modification de leur texture (plus fins) habituellement réversible à l'arrêt du traitement,
- des cas d'infection locale ou générale,
- des cas de modification de la forme des ongles.

En général, ces effets indésirables disparaissent à l'arrêt du traitement.

Certains sont rares :

- des cas de fragilité cutanée accrue, pouvant aller jusqu'au décollement de la peau, en particulier à niveau du visage, après l'épilation à la cire,
- des cas de cicatrices très apparentes après dermabrasion (geste chirurgical).

Cas particulier :

Peu après le début du traitement, une poussée d'acné peut se produire.

Il peut s'agir d'une simple aggravation temporaire de votre acné, mais il peut s'agir d'une poussée grave nécessitant l'arrêt du traitement.

Si vous constatez une recrudescence de votre acné, consultez votre médecin car lui seul peut adapter le traitement à votre cas.

3) Autres effets indésirables :

- en raison de la présence d'huile de soja, risque de réactions allergiques (urticaire, réaction allergique généralisée),
- fatigue, sueur plus abondante,
- inflammation de l'intestin pouvant être responsable de saignement rectal,
- troubles de la vision, difficultés d'adaptation à la lumière crépusculaire
- troubles de l'audition,
- troubles osseux, très rares aux posologies préconisées,
- rares troubles neuro-psychiques : troubles du comportement, syndrome dépressif, convulsions, suicide ou tentative de suicide.
- douleurs musculaires ou articulaires, très rares cas d'arthrites et de tendinites,
- perturbation de certains examens biologiques, notamment les lipides sanguins et les transaminases hépatiques.
Ces troubles disparaissent en diminuant les doses mais peuvent nécessiter l'arrêt du traitement.
Chez les patients diabétiques : rares perturbations de l'équilibre de la glycémie.
- de très rares cas de troubles respiratoires ou d'aggravation de l'asthme.
- cas exceptionnels de maladies pulmonaires.

6. CONSERVATION

a) NE PAS DEPASSER LA DATE LIMITE D'UTILISATION FIGURANT SUR LE CONDITIONNEMENT EXTERIEUR

b) PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

c) MISE EN GARDE EN CAS DE SIGNES VISIBLES DE DETERIORATION

7. DATE DE REVISION DE LA NOTICE

ANNEXE III
ETIQUETAGE

DENOMINATION

COMPOSITION QUALITATIVE/COMPOSITION QUANTITATIVE

FORME PHARMACEUTIQUE

LISTE DES EXCIPIENTS QUI ONT UN EFFET NOTOIRE

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

VOIE ORALE

NE PAS LAISSER A LA PORTEE DES ENFANTS

MISES EN GARDE SPECIALES

Lire très attentivement la notice

ATTENTION :

Ce médicament peut provoquer des malformations graves pour l'enfant à naître si vous êtes enceinte pendant le traitement ou dans le mois qui suit l'arrêt du traitement.

UNE CONTRACEPTION CHEZ LES FEMMES TRAITÉES EST OBLIGATOIRE

PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES PRODUITS NON UTILISES OU DES DECHETS DERIVES DE CES PRODUITS

NOM ET ADRESSE DE L'EXPLOITANT

MEDICAMENT AUTORISE N°

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

LISTE I

Médicament soumis à prescription restreinte nécessitant préalablement le recueil de l'accord de soins et de contraception, et une surveillance particulière pendant le traitement.

La prescription aux femmes en âge de procréer 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 réalisation du test plasmatique de grossesse effectué chaque mois par la patiente et dont la date figure sur l'ordonnance.

NUMERO DE LOT DE FABRICATION

DATE LIMITE D'UTILISATION

(en clair)

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 3 mai 1999 pris en application de l'article R. 5143 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme. Celui-ci précise que le pictogramme a la forme d'un triangle équilatéral rouge sur fond blanc dans lequel se trouve une voiture noire. Ses dimensions sont adaptées à la taille du conditionnement extérieur.