ANSM - Mis à jour le : 25/06/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CURACNÉ 5 mg, capsule molle

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Isotrétinoïne..... 5 mg

Pour une capsule molle.

Excipient à effet notoire : 52,1 mg d'huile de soja raffinée par capsule molle.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle.

Chaque capsule de 5 mg est constituée d'une enveloppe de gélatine opaque bicolore rouge/brun et crème, renfermant une substance jaune brillant/orange et portant le logo « 5 » imprimé sur un des côtés.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Acnés sévères (telles que l'acné nodulaire, l'acné conglobata ou l'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

La prescription initiale de CURACNÉ 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.

Posologie

- *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.

- *Populations spéciales*

o 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).

o Patients intolérants

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

- *Population pédiatrique*

L'isotrétinoïne n'est pas indiquée dans le traitement de l'acné pré-pubertaire et n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 12 ans parce que la sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans cette tranche d'âge.

Mode d'administration

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

4.3. Contre-indications

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

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

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

- insuffisance hépatique ;
- hyperlipidémie ;
- hypervitaminose A ;
- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;

- allergie à l'huile d'arachide ou à l'huile de soja car CURACNÉ contient de l'huile de soja ;
- association avec les tétracyclines (voir rubrique 4.5) ;
- 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

Effets tératogènes :

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

CURACNÉ est strictement contre-indiqué chez :

- **les femmes enceintes ;**
- **les femmes en âge de procréer sauf si toutes les conditions du Programme de prévention de la grossesse sont remplies.**

Programme de prévention de la grossesse

Ce médicament est TÉRATOGÈNE.

L'isotrétinoïne est **contre-indiquée** chez les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du Programme de prévention de la grossesse sont remplies :

- La patiente présente une acné sévère (telle que l'acné nodulaire, l'acné conglobata ou l'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).
- Le risque de survenue d'une grossesse doit être évalué pour toutes les patientes.
- La patiente comprend le risque tératogène.
- Elle comprend la nécessité d'un suivi rigoureux chaque mois.

- Elle comprend et accepte la nécessité d'une contraception efficace, sans interruption, à compter d'1 mois avant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement, et pendant 1 mois supplémentaire après la fin du traitement. L'utilisation d'au moins une méthode de contraception hautement efficace (dont l'efficacité ne dépend pas de l'utilisatrice), ou de deux méthodes de contraception complémentaires (si leur efficacité dépend de l'utilisatrice/eur), est nécessaire. Lors du choix de la méthode de contraception, les situations individuelles doivent être examinées au cas par cas, en impliquant la patiente dans la discussion afin de garantir son engagement et son observance des méthodes choisies.

- Même en cas d'aménorrhée, elle doit suivre les recommandations en matière de contraception efficace.

- Elle doit être informée et avoir compris les conséquences potentielles d'une grossesse et la nécessité de consulter rapidement un médecin en cas de grossesse ou si elle pense être enceinte. Elle comprend et accepte la nécessité d'effectuer des tests de grossesse réguliers : avant, dans la mesure du possible chaque mois pendant, et 1 mois après l'arrêt du traitement. Elle reconnaît avoir compris les risques et précautions nécessaires associées à l'utilisation de l'isotrétinoïne.

Ces conditions concernent également les femmes qui ne sont pas actuellement sexuellement actives, sauf si le prescripteur considère qu'il existe des raisons incontestables indiquant que le risque de grossesse est nul.

Le prescripteur doit s'assurer que :

- La patiente respecte les conditions de prévention des grossesses décrites ci-dessus et qu'elle est en capacité de les comprendre.

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

- La patiente comprend qu'elle doit utiliser correctement et en continu une méthode de contraception hautement efficace (dont l'efficacité ne dépend pas de l'utilisatrice), ou de deux méthodes de contraception complémentaires (si leur efficacité dépend de l'utilisatrice/eur) et que cela est nécessaire pendant au moins 1 mois avant le début du traitement et qu'une contraception efficace doit être assurée pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 1 mois après l'arrêt du traitement.

- Des résultats négatifs ont été obtenus aux tests de grossesse réalisés avant, pendant le traitement et 1 mois après la fin du traitement. Les dates et résultats des tests de grossesse doivent être tracés.

En cas de grossesse chez une femme traitée par isotrétinoïne, le traitement doit être interrompu et la patiente doit être orientée vers un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie pour évaluation et conseil.

Même si la grossesse survient après l'arrêt du traitement, il subsiste un risque de malformation sévère et grave du fœtus. Le risque persiste jusqu'à ce que le médicament ait été complètement éliminé, c'est-à-dire 1 mois après la fin du traitement.

Contraception

Les patientes doivent recevoir des informations complètes sur la prévention des grossesses et pouvoir bénéficier des conseils d'un médecin spécialisé si elles n'utilisent pas de méthode de contraception efficace. Si le prescripteur n'est pas en mesure de fournir ce type d'informations, la patiente doit être orientée vers un autre professionnel de santé plus à-même de le faire.

Au minimum, les femmes en âge de procréer doivent utiliser au moins une méthode de contraception hautement efficace (dont l'efficacité ne dépend pas de l'utilisatrice telle que dispositif intra-utérin ou implant), ou deux méthodes de contraception complémentaires (si leur efficacité dépend de l'utilisatrice/eur telles que contraceptif oral et préservatif). La contraception doit être utilisée pendant au moins 1 mois avant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 1 mois après l'arrêt du traitement par isotrétinoïne, même en cas d'aménorrhée.

Lors du choix de la méthode de contraception, les situations individuelles doivent être examinées au cas par cas, en impliquant la patiente dans la discussion afin de garantir son engagement et son observance des méthodes choisies.

Tests de grossesse

Il est recommandé de pratiquer des tests de grossesse ayant une sensibilité d'au moins 25 mUI/mL sous surveillance médicale selon les modalités suivantes.

Avant le début du traitement

Un test de grossesse doit être réalisé sous surveillance médicale au moins un mois après le début de la contraception et peu avant (de préférence, quelques jours) la première prescription du médicament. Le résultat du test doit confirmer que la patiente n'est pas enceinte lors de l'instauration du traitement par isotrétinoïne.

Visites de suivi

Des visites de suivi doivent être prévues à intervalles réguliers, idéalement chaque mois. La nécessité d'effectuer des tests de grossesse sous surveillance médicale tous les mois doit être déterminée en fonction des pratiques locales et en tenant compte de l'activité sexuelle de la patiente, de ses antécédents menstruels récents (règles anormales, irrégulières ou aménorrhée) et du moyen de contraception utilisé. Si cela est indiqué, des tests de grossesse doivent être pratiqués dans le cadre du suivi le jour de la visite où intervient la prescription ou au cours des 3 jours précédant la visite chez le prescripteur.

Fin du traitement

Un test de grossesse final doit être réalisé 1 mois après la fin du traitement.

Restrictions de prescription et de délivrance

Chez les femmes en âge de procréer, la durée de prescription de CURACNÉ devrait idéalement être limitée à 30 jours afin de faciliter un suivi régulier, y compris la réalisation des tests de grossesse et la surveillance à ce sujet. Idéalement, le test de grossesse, la prescription et la délivrance de CURACNÉ doivent avoir lieu le même jour.

Le suivi mensuel permettra de garantir la mise en œuvre d'une surveillance et la réalisation des tests de grossesse de façon régulière et de confirmer que la patiente n'est pas enceinte avant de débuter un nouveau cycle de traitement.

La délivrance de l'isotrétinoïne doit avoir lieu dans les 7 jours au maximum suivant sa prescription.

Hommes

Les données disponibles suggèrent que le niveau d'exposition maternelle à partir du sperme des patients traités par CURACNÉ n'est pas suffisant pour être associé aux effets tératogènes de CURACNÉ. Il doit être rappelé aux patients qu'ils ne doivent pas donner leur médicament à d'autres personnes, en particulier à des femmes.

Précautions supplémentaires

Il doit être demandé aux patients de ne jamais donner ce médicament à d'autres personnes et de rapporter toutes les capsules non utilisées à leur pharmacien à la fin du traitement.

Les patients ne doivent pas faire de don de sang au cours du traitement et pendant 1 mois après la fin du traitement par isotrétinoïne en raison du risque potentiel pour les fœtus des femmes enceintes transfusées.

Documents d'information

Afin d'aider les prescripteurs, les pharmaciens et les patients à éviter toute exposition fœtale à l'isotrétinoïne, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché leur fournit des documents d'information visant à renforcer les mises en garde relatives à la tératogénicité de l'isotrétinoïne, à donner des conseils pour la mise en place d'une contraception préalable au traitement et à fournir des explications sur les tests de grossesse nécessaires.

Dans le cadre du Programme de prévention de la grossesse, le médecin prescripteur doit informer les patients hommes et femmes du risque tératogène attendu et des mesures strictes de prévention de la grossesse et leur fournir une brochure informative.

Affections psychiatriques

Des cas de dépression, dépression aggravée, anxiété, tendance agressive, changement de l'humeur, symptômes psychotiques et, très rarement d'idées suicidaires, de tentatives et de suicides ont été rapportés chez des patients traités par isotrétinoïne (voir rubrique 4.8).

Des précautions particulières doivent être prises chez les patients ayant des antécédents de dépression et tous les patients doivent faire l'objet d'un suivi pour détecter des signes éventuels de dépression et mettre en œuvre les mesures thérapeutiques appropriées, le cas échéant.

Cependant, l'arrêt du traitement par isotrétinoïne peut ne pas suffire à atténuer les symptômes et une évaluation psychiatrique ou psychologique complémentaire peut s'avérer nécessaire.

La sensibilisation de la famille et des amis peut être utile pour détecter une détérioration éventuelle de la santé mentale.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

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'anti acnéiques 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.

Réactions cutanées sévères

Des cas d'érythème polymorphe (EP), de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de nécrolyse épidermique toxique (NET) et de pustulose exanthématique aigüe généralisée (PEAG), pouvant mettre la vie en danger ou entraîner le décès, ont été rapportés en association avec un traitement par CURACNÉ (voir rubrique 4.8).

Il convient d'informer les patients des signes et symptômes évocateurs de réactions cutanées sévères, et de leur recommander de consulter immédiatement leur médecin en cas d'apparition de tels signes ou symptômes.

En cas d'apparition de signes ou symptômes évoquant de telles réactions, le traitement par CURACNÉ doit être arrêté immédiatement, et un traitement de substitution envisagé, si nécessaire.

Chez les patients ayant développé une réaction cutanée sévère telle qu'un EP, un SSJ, une NET ou une PEAG sous CURACNÉ, le traitement par CURACNÉ ne doit en aucun cas être repris.

Affections oculaires

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

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

Affections 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.

Des cas de sacro-iliite ont été rapportés chez des patients prenant de l'isotrétinoïne. Pour différencier la sacro-iliite des autres causes du mal de dos, chez les patients avec des signes cliniques de sacro-iliite, une évaluation plus approfondie peut être nécessaire, y compris des examens d'imagerie tels que l'IRM. Dans les cas rapportés en post-marketing, la sacro-iliite s'améliore après l'arrêt de CURACNÉ et un traitement approprié.

Hypertension intracrânienne bénigne

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

Affections 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 pré-thérapeutiques 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 débuter le traitement à faible dose et d’augmenter progressivement jusqu’à la posologie maximum tolérable (voir rubrique 4.2).

Troubles du métabolisme lipidique

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

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

Affections gastro-intestinales

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 pétéchial) 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 de nouveaux cas de diabète sont apparus durant le traitement par isotrétinoïne.

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 (voir rubrique 4.3).

+ Autres rétinoïdes (acitrétine, alitrétinoïne)

Risque de symptômes évocateurs d’une hypervitaminose A (voir rubrique 4.3).

+ Cyclines

Des cas d’hypertension intracrânienne ont été rapportés avec l’utilisation concomitante d’isotrétinoïne et de tétracyclines. Par conséquent, un traitement concomitant avec des tétracyclines doit être évité (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Autres interactions

L’application concomitante de kératolytiques locaux ou d’anti-acnéiques exfoliants doit être évitée pendant le traitement par isotrétinoïne en raison d’un risque accru d’irritation locale (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La grossesse est une contre-indication absolue au traitement par isotrétinoïne (voir rubriques 4.3 et 4.4). Les femmes en âge de procréer doivent respecter le Programme de Prévention de la Grossesse et utiliser une méthode de contraception efficace un mois avant le traitement, pendant le traitement et jusqu’à un mois après son arrêt. 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 (microphtalmie), cardio-vasculaires (anomalies conotroncales 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 :

Au minimum, les femmes en âge de procréer doivent utiliser au moins une méthode de contraception hautement efficace (dont l'efficacité ne dépend pas de l’utilisatrice telle que dispositif intra-utérin ou implant), ou deux méthodes de contraception complémentaires (si leur efficacité dépend de l'utilisatrice/eur telles que contraceptif oral et préservatif). Une méthode de contraception doit être utilisée pendant au moins 1 mois avant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 1 mois après l'arrêt du traitement par isotrétinoïne, même en cas d’aménorrhée (voir rubrique 4.4).

Allaitement

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

Fertilité

L’isotrétinoïne, aux doses thérapeutiques, n’affecte pas le nombre, la motilité et la morphologie des spermatozoïdes et ne compromet pas la formation et le développement de l’embryon chez l’homme prenant de l’isotrétinoïne.

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

CURACNÉ a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

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

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

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors du traitement par isotrétinoïne sont une sécheresse des muqueuses, notamment labiale (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 (? 1/10) ; fréquent (? 1/100 ; 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000 ; 1/100) ; rare (? 1/10 000 ; 1/1 000), très rare (1/10 000), indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations :	
Très rare	Infection bactérienne (cutanéo-muqueuse) à germes Gram positif.
Affections hématologiques et du système lymphatique :	
Très fréquent	Anémie, Augmentation de la vitesse de sédimentation, Thrombopénie, Thrombocytose.
Fréquent	Neutropénie.
Très rare	Lympho-adénopathies.
Affections du système immunitaire :	
Rare	Réactions allergiques cutanées, Réactions anaphylactiques, Hypersensibilité.
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	

Très rare	Diabète, Hyperuricémie.
Affections psychiatriques :	
Rare	Dépression, dépression aggravée, tendance agressive, anxiété et changements de l'humeur.
Très rare	Suicide, tentative de suicide, idées suicidaires, trouble psychotique, comportement anormal.
Affections du système nerveux :	
Fréquent	Céphalées
Très rare	Hypertension intracrânienne bénigne, Convulsions, Somnolence, Sensation vertigineuse
Affections oculaires :	
Très fréquent	Blépharite, Conjonctivite, Sécheresse oculaire, Irritation oculaire.
Très rare	Vision floue, Troubles visuels, Cataracte, Achromatopsie (altération de la vision des couleurs), Intolérance au port des lentilles de contact, Opacités cornéennes, Baisse de la vision nocturne, Kératite, Œdème papillaire (témoignant d'une hypertension intracrânienne bénigne), Photophobie.
Affections de l'oreille et du labyrinthe :	
Très rare	Baisse de l'acuité auditive
Affections vasculaires :	
Très rare	Vascularite (par exemple maladie de Wegener, vascularite allergique)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
Fréquent	Epistaxis, Sécheresse nasale, Rhinopharyngite.
Très rare	Bronchospasme (en particulier chez les patients asthmatiques), Dysphonie
Affections gastrointestinales :	
Très rare	Colite, Iléite, Sécheresse de la gorge, Hémorragie digestive, Diarrhée sanglante et maladie inflammatoire digestive, Nausées, Pancréatite (voir rubrique 4.4)
Fréquence indéterminée	Fissure anale
Affections hépato-biliaires :	
Très fréquent	Elévation des transaminases (voir rubrique 4.4)
Très rare	Hépatite

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Très fréquent	Chéilite, Dermites, Sécheresse de la peau, Desquamation localisée, Prurit, Rash érythémateux, Fragilité cutanée (lésions dues aux frottements).
Rare	Alopécie.
Très rare	Acné fulminans, Aggravation de l'acné (poussée d'acné), Erythème (facial), Exanthème, anomalies de la texture des cheveux, Hirsutisme, Dystrophies unguéales, Péri-onyxis, Réactions de photosensibilité, Botriomycome, Hyperpigmentation, Hypersudation.
Fréquence indéterminée	Erythème polymorphe (EP), Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), Nécrolyse épidermique toxique (NET), Pustulose exanthématique aigüe généralisée (PEAG).
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :	
Très fréquent	Arthralgies, Myalgies, Douleurs dorsales (en particulier chez les adolescents).
Très rare	Arthrites, Calcinose (calcification des ligaments et tendons), Soudure prématurée des épiphyses, Exostoses (hyperostose), Réduction de la densité osseuse, Tendinites, Rhabdomyolyse.
Fréquence indéterminée	Sacro-iliite
Affections du rein et des voies urinaires :	
Très rare	Glomérulonéphrite
Fréquence indéterminée	Urétrite
Affections des organes de reproduction et du sein :	
Fréquence indéterminée	Dysfonctionnement sexuel, y compris dysfonctionnement érectile et baisse de la libido Gynécomastie Sécheresse vulvo-vaginale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Très rare	Formation accrue de tissus granulomateux, Malaise
Investigations :	
Très fréquent	Elévation des triglycérides sanguins, Diminution des HDL circulantes.

Fréquent	Elévation du cholestérol sanguin, Elévation de la glycémie, Hématurie, Protéinurie.
Très rare	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.

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 : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : préparations anti acnéiques à usage systémique
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 pilaire avec rétention de kératine et un excès de sébum. L'isotrétinoïne inhibe la prolifération des sébocytes et semble favoriser leur dédifférenciation 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 pilaire par cette bactérie.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption digestive de l'isotrétinoïne est variable, proportionnelle à la posologie pour les doses thérapeutiques. Sa biodisponibilité absolue n'a pas été mesurée car le médicament n'est pas disponible pour la voie intraveineuse chez l'homme.

Toutefois, l'extrapolation des résultats obtenus chez le chien suggère une biodisponibilité systémique variable et plutôt faible. Lorsque l'isotrétinoïne est prise au cours des repas, sa biodisponibilité est deux fois plus élevée qu'à jeun.

Distribution

L'isotrétinoïne est fortement liée aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine (99,9%). Le volume de distribution d'isotrétinoïne chez l'homme n'a pas été déterminé, car l'isotrétinoïne n'est pas disponible sous forme intraveineuse pour l'homme.

Peu d'informations sont disponibles concernant la distribution tissulaire de l'isotrétinoïne chez l'homme. Les concentrations d'isotrétinoïne dans l'épiderme représentent seulement la moitié des concentrations sériques. Les concentrations plasmatiques de l'isotrétinoïne sont approximativement 1,7 fois celles retrouvées dans le sang, en raison de la faible pénétration de l'isotrétinoïne dans les globules rouges.

Biotransformation

Après administration orale d'isotrétinoïne, trois métabolites principaux ont été identifiés dans le plasma : la 4-oxoisotrétinoïne, la trétinoïne (acide tout-trans 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 glycuro-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 entéro-hépatique peut jouer un rôle significatif dans la pharmacocinétique d'isotrétinoïne chez l'homme. Des études du métabolisme *in vitro* ont montré que plusieurs enzymes CYP sont impliquées dans le métabolisme de l'isotrétinoïne en 4-oxo-isotrétinoïne et en trétinoïne. Aucun isomère ne semble avoir un rôle prédominant. L'isotrétinoïne et ses métabolites n'ont pas d'influence significative sur l'activité CYP.

Élimination

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

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

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 préclinique

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë d’une dose orale d’isotrétinoïne a été déterminée chez plusieurs espèces animales. La DL50 est d’environ 2000 mg/kg chez le lapin, 3000 mg/kg chez la souris et plus de 4000 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 démontré 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

L'isotrétinoïne administrée par voie orale à des rats à des doses allant jusqu'à 32 mg/kg/j (soit 5,3 fois la Dose Maximale Recommandée chez l'homme) n'a aucun effet indésirable sur la fonction gonadique, la fertilité, la gestation et la parturition.

Chez le chien, une atrophie testiculaire est constatée après administration d’isotrétinoïne par voie orale pendant environ 30 semaines à des doses de 20 ou 60 mg/kg/j (soit respectivement 10 ou 30 fois la Dose Maximale Recommandée chez l'homme). En général, on observe une dépression appréciable de la spermatogenèse au niveau microscopique, mais on retrouve toutefois des spermatozoïdes dans tous les testicules examinés et, aucun cas de tubules complètement atrophiques n’a été observé.

Néanmoins, les données précliniques s’avèrent dépendantes de l’espèce et donc non pertinentes pour l’homme, pour lequel il a été montré que le traitement par l’isotrétinoïne n’a aucune incidence sur la fertilité.

Mutagénicité

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Huile de soja raffinée, huile végétale hydrogénée, cire d'abeille jaune.

Composition de l'enveloppe de la capsule : gélatine, glycérol, eau purifiée, oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171) à 50% dans du glycérol.

Composition de l'encre noire : alcool SDA 35, propylène glycol (E1520), oxyde de fer noir, acétate phtalate de polyvinyle, eau, alcool isopropylique, polyéthylène glycol, hydroxyde d'ammonium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas +25°C.

Conserver dans l'emballage d'origine. Maintenir l'emballage bien fermé pour protéger de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

28, 30, 50, 56 et 60 capsules molles sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC), scellées à une feuille d'aluminium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

A la fin du traitement les patients et les patientes devront rapporter les capsules non utilisées à leur pharmacien.

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

PIERRE FABRE MEDICAMENT

LES CAUQUILLOUS

81500 LAVAUR

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

- 34009 358 123 3 9 : 28 capsules sous plaquettes (PVC/PE/PVDC) scellées à une feuille d'aluminium
- 34009 358 125 6 8 : 30 capsules sous plaquettes (PVC/PE/PVDC) scellées à une feuille d'aluminium

- 34009 358 126 2 9 : 50 capsules sous plaquettes (PVC/PE/PVDC) scellées à une feuille d'aluminium

- 34009 358 127 9 7 : 56 capsules sous plaquettes (PVC/PE/PVDC) scellées à une feuille d'aluminium

- 34009 358 128 5 8 : 60 capsules sous plaquettes (PVC/PE/PVDC) scellées à une feuille d'aluminium

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Prescription initiale réservée aux spécialistes en dermatologie. Renouvellement non restreint.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Pour les femmes en âge de procréer (voir Programme de prévention de la grossesse) :

- la prescription nécessite préalablement le recueil de l'accord de soins et de contraception de la patiente et la remise d'une carte-patiente complétée ;

- 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 sur la carte-patiente ;

- 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 la carte-patiente :

    - 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 sur la carte-patiente.