

COMPLÉTER LES CHAMPS EN ROUGE DANS L'ORDRE INDIQUÉ ET CLIQUER SUR LE BOUTON « ACTUALISER » ENTRE CHAQUE ÉTAPE.

1			2			3			4			5			6			
MOIS DE TRAITEMENT	POIDS DU PATIENT	POSOLOGIE QUOTIDIENNE	DOSE JOURNALIÈRE CALCULÉE	DOSE EFFECTIVEMENT PRESCRITE	TRAITEMENT	NOMBRE DE JOURS	DOSE MENSUELLE	DOSE CUMULÉE TOTALE	DOSE CUMULÉE TOTALE									
	Sélectionnez le poids (kg)	Sélectionnez la posologie (mg/kg/j)	(mg/j)	Sélectionnez la dose prescrite (mg/j)	Complétez les dates au format JJ/MM/AA	(j)	(mg/mois)	(mg)	(mg/kg)									
					du ..... au .....													
					du ..... au .....													
					du ..... au .....													
					du ..... au .....													
					du ..... au .....													
					du ..... au .....													
					du ..... au .....													
					du ..... au .....													
					du ..... au .....													

**POIDS MOYEN**

MENTIONS LÉGALES

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. Curacné est un traitement de seconde intention après échec du traitement classique bien mené (pendant 3 mois et avec une bonne observance). HAS. Avis de la commission de la transparence Curacné du 25/05/2016

**DOSE CUMULÉE TOTALE OPTIMALE :**  
(intervalle)

entre ..... et .....  
**120 ..... 150**

**IL RESTE À ADMINISTRER :**  
(intervalle)

.....



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

01/2025 - 277 563 - VISA n°25/01/62899611/PM/002

## POSOLOGIE

- Initiation du traitement : 0,5 mg/kg/jour, poursuite du traitement : 0,5 à 1 mg/kg/jour à ajuster en fonction de la tolérance du patient.

## Adaptations posologiques

Patients en insuffisance rénale sévère : chez les patients en insuffisance rénale sévère, le traitement doit être initié à une dose plus faible (ex : 10mg/jour). La posologie sera ensuite augmentée progressivement, jusqu'à la dose maximale tolérée par les patients.

## CONTRE-INDICATIONS :

- Femmes enceintes ou qui allaitent ;
- Femmes en âge de procréer sauf si toutes les conditions du « Programme de Prévention de la Grossesse » sont remplies ;
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;
- Allergie à l'huile d'arachide ou à l'huile de soja ;
- Insuffisance hépatique ;
- Hyperlipidémie ;
- Hypervitaminose A ;
- Association avec les tétracyclines ;
- Prise concomitante de vitamine A ou autres rétinoïdes (acitrétine, alitrétinoïne).

## 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. L'isotrétinoïne 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 TÉRATOGENE. 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 : 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 telle que dispositif intra-utérin ou implant), ou de deux méthodes de contraception complémentaires (si leur efficacité dépend de l'utilisatrice/eur telles que contraceptif oral et préservatif) 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.

## Précautions supplémentaires :

Les patients doivent être avertis :

- De ne jamais donner ce médicament à une personne de leur entourage ;
- De rapporter toutes les capsules non utilisées au pharmacien ;
- De ne pas effectuer de don de sang pendant et 1 mois après l'arrêt du traitement.
- 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.

## Affections psychiatriques :

Des cas de dépression, dépression aggravée, anxiété, tendance agressive, changements 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.

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 :

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.

Doivent être évités :

- L'exposition intense au soleil ou aux rayons UV pendant le traitement ;
- L'application de kératolytiques locaux ou d'antiacnéiques exfoliants pendant le traitement ;
- Dermabrasion chimique agressive et traitement par laser dermatologique pendant le traitement, et durant les 5 à 6 mois suivant son arrêt ;
- Épilation à la cire pendant le traitement et au moins 6 mois suivant son arrêt. 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.

De très rares cas d'acné fulminans ont été rapportés.

Des cas de réactions cutanées sévères (tels que érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) ont été rapportés chez des patients traités par isotrétinoïne. Ces réactions étant difficiles à distinguer des autres réactions cutanées pouvant survenir, les patients doivent être avertis des signes et des symptômes, et être étroitement surveillés pour des réactions cutanées sévères.

## Affections oculaires :

- Sécheresse oculaire qui 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 ;
- Possible diminution de la vision nocturne, opacités cornéennes, kératites.

## Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :

- Myalgies, 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.
- De très rares cas de rhabdomyolyse ont été rapportés.

## 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. Le diagnostic d'hypertension intracrânienne bénigne impose l'interruption immédiate de l'isotrétinoïne.

## Affections hépatobiliaires et troubles du métabolisme lipidique :

- Contrôles obligatoires des enzymes hépatiques et lipides sanguins : avant et un mois après le début du traitement, puis tous les trois mois (sauf si des contrôles plus fréquents sont nécessaires) ;

- En cas d'élévation significative et persistante des transaminases, envisager une réduction de posologie voire une interruption de l'isotrétinoïne ;
- Surveillance plus fréquente des taux de lipides sanguins, et/ou de la glycémie nécessaire chez certains patients à haut risque (diabète, obésité, alcoolisme ou troubles du métabolisme lipidique) ;
- Interruption du traitement lorsqu'une hypertriglycéridémie ne peut pas être contrôlée à un niveau acceptable, ou en cas de survenue de signes de pancréatite.

## Affections gastro-intestinales :

- Arrêt immédiat du traitement chez les patients présentant une diarrhée sévère (hémorragique).
- Possible apparition de poussées inflammatoires digestives (iléites régionales).

## Réactions allergiques :

Arrêt du traitement et surveillance étroite en cas de réaction allergique sévère (réaction anaphylactique).

## INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS :

### Associations contre-indiquées :

- + Vitamine A : Risque de symptômes évocateurs d'une hypervitaminose A.
- + Autres rétinoïdes (acitrétine, alitrétinoïne) : Risque de symptômes évocateurs d'une hypervitaminose A.
- + Cyclines : Des cas d'hypertension intracrânienne ont été rapportés lors de l'administration concomitante d'isotrétinoïne et de tétracyclines (voir contre-indications).

## GROSSESSE ET ALLAITEMENT :

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

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

## 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. 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.

## EFFETS INDÉSIRABLES :

Très fréquents (≥ 1/10) :

- Anémie, augmentation de la vitesse de sédimentation, thrombopénie, thrombocytose.
  - Biphérite, conjonctivite, sécheresse oculaire, irritation oculaire.
  - Élévation des transaminases.
  - Chéilite, dermatites, sécheresse de la peau, desquamation localisée, prurit, rash érythémateux, fragilité cutanée (lésions dues aux frottements).
  - Arthralgies, myalgies, douleurs dorsales (en particulier chez les adolescents).
  - Élévation des triglycérides sanguins, diminution des HDL circulantes.
- Fréquents (≥ 1/100 <1/10) :
- Neutropénie.
  - Céphalées.

- Epistaxis, sécheresse nasale, rhinopharyngite.
- Élévation du cholestérol sanguin, élévation de la glycémie, hématurie, protéinurie.

Par ailleurs, certains effets secondaires potentiellement graves peuvent être observés (fréquence 1<1/100 à fréquence indéterminée) :

- Idées suicidaires, tentatives de suicide et suicide (très rares), ce qui nécessite en cas d'antécédents de dépression une attention particulière et une surveillance des éventuels signes de dépression chez tous les patients, avec recours à un traitement approprié si nécessaire.
- Convulsions.
- Bronchospasme (en particulier chez les patients asthmatiques).
- Glomérulonéphrite.

Pour plus d'information sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, consultez le résumé des caractéristiques du produit.

**Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr>**

## 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. [Réf. 240326]



Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publiques des médicaments en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet :

<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

**Conditions de prescription et de délivrance :** Liste I. Prescription initiale réservée aux spécialistes en dermatologie. Renouvellement non restreint. Remb. Sec. Soc. à 65 %. Collect.

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-patient 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-patient ;
- la délivrance doit être effectuée au plus tard 7 jours après la prescription ;
- la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que toutes les mentions obligatoires suivantes figurent sur la carte-patient :
  - 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-patient.

# CURACNÉ Gé\* 5,10,20mg \* CURACNÉ 40mg

## Isotrétinoïne

**DENOMINATION DU MEDICAMENT : CURACNÉ Gé 5 mg, 10 mg, 20 mg, capsule molle, CURACNÉ 40 mg, capsule molle. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque capsule molle contient 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg d'isotrétinoïne. **Excipients :** Huile de soja raffinée, huile végétale hydrogénée, cire d'abeille jaune. **Composition de l'enveloppe de la capsule de CURACNÉ Gé 5 mg, CURACNÉ Gé 20 mg et CURACNÉ 40 mg :** 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'enveloppe de la capsule de CURACNÉ Gé 10 mg :** Gélatine, glycérol, eau purifiée, oxyde de fer rouge (E172). **Composition de l'encre noire :** Alcool SDA 35, propylène glycol (E1520), oxyde de fer noir, acétate phthalate de polyvinyle, eau, alcool isopropylique, polyéthylène glycol, hydroxyde d'ammonium. **Excipient à effet notoire :** 52,1 mg (5 mg), 104,2 mg (10 mg), 208,4 mg (20 mg), 191,5 mg (40 mg) d'huile de soja raffinée par capsule molle.

**FORME PHARMACEUTIQUE :** Capsules molles. 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. Chaque capsule de 10 mg est constituée d'une enveloppe de gélatine brun rougeâtre, renfermant une substance jaune brillant/orange et portant le logo « 10 » imprimé sur un des côtés. Chaque capsule de 20 mg est constituée d'une enveloppe de gélatine opaque bicolore rouge/brun et crème, renfermant une substance jaune brillant/orange et portant le logo « 120 » imprimé sur un des côtés. Chaque capsule de 40 mg se présente sous la forme d'une capsule en gélatine opaque de couleur brun orangé avec un contenu jaune orangé brillant, portant l'inscription « 140 » sur une face.

**DONNEES CLINIQUES : 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. **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 : 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 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **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. **Population pédiatrique :** L'isotrétinoïne n'est pas indiquée dans le traitement de l'acné prépubertaire et n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 12 ans 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. **Contre-indications :** L'isotrétinoïne est contre-indiquée chez les femmes enceintes ou qui allaitent (voir rubrique Fertilité, grossesse et allaitement). 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 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). L'isotrétinoïne est également contre-indiquée en cas de : • hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition - Excipients ; • allergie à l'huile d'arachide ou à l'huile de soja car CURACNÉ contient de l'huile de soja ; • insuffisance hépatique ; • hyperlipidémie ; • hypervitaminose A ; • association avec les tétracyclines (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions) ; • prise concomitante de vitamine A (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions) ; • prise concomitante d'autres rétinoïdes (acitrétine, alitrétinoïne) (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

**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 Indications thérapeutiques). • 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 les 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 tel que dispositif intra-utérin ou implant), ou deux méthodes de contraception complémentaires (si leur efficacité dépend de l'utilisatrice/eur tels 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 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 débiter 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 d'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 Effets indésirables). 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 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Il est recommandé d'appliquer régulièrement des crèmes hydratantes ainsi qu'un baume labial dès le début du traitement pour lutter contre la sécheresse cutanée et labiale induite par l'isotrétinoïne. Des cas de réactions cutanées sévères (tels que érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) ont été rapportés chez des patients traités par isotrétinoïne. Ces réactions étant difficiles à distinguer des autres réactions cutanées pouvant survenir (voir rubrique Effets indésirables), les patients doivent être avertis des signes et des symptômes, et être étroitement surveillés pour des réactions cutanées sévères. Si une réaction cutanée sévère est suspectée, le traitement par isotrétinoïne doit être interrompu. **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 lénivée 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 *Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines*). 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 *Effets indésirables*). 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 *Contre-indications et Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions*). 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 hépatobiliaires :** 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 débiter le traitement à faible dose et d'augmenter progressivement jusqu'à la posologie maximum tolérable (voir rubrique *Posologie et mode d'administration*). **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 *Effets indésirables*). 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 vasculites allergiques sévères, souvent avec purpura (écchymotique 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. **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 *Contre-indications*). + **Autres rétinoïdes (acitrétine, alitrétinoïne) :** Risque de symptômes évocateurs d'une hypervitaminose A (voir rubrique *Contre-indications*). + **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 *Contre-indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*). **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 *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*). **Fertilité, grossesse et allaitement :** **Grossesse :**

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

Les malformations fœtales associées au traitement par isotrétinoïne comportent des anomalies du système nerveux central (hydrocéphalie, malformations ou anomalies cérébelleuses, microcéphalie), des dysmorphies faciales, des fentes palatines, des anomalies de l'oreille externe (absence d'oreille externe, conduit auditif externe petit ou absent), des anomalies oculaires (microphthalmie), cardiovasculaires (anomalies conotruncales telles que tétralogie de Fallot, transposition des gros vaisseaux, communications inter-ventriculaires), 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 *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*). **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. **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 *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Effets indésirables*). 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.

**Effets indésirables : Résumé du profil de tolérance :** Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors du traitement par isotrétinoïne sont une sécheresse des muqueuses, notamment labiale (chéilite), nasale (épistaxis) et oculaire (conjonctivite) ; et une sécheresse de la peau. Ces effets indésirables, ainsi que certains autres, sont dose-dépendants. D'une manière générale, la plupart des effets indésirables sont réversibles après diminution de la posologie ou interruption du traitement ; certains cependant persistent après l'arrêt du traitement. **Liste tabulée des effets indésirables :** Les effets indésirables sont listés ci-dessous selon la base de données MedDRA et par Classes de Systèmes d'Organes et par fréquence. Les fréquences sont définies en utilisant la classification suivante : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  ;  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  ;  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  ;  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ), indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<b>Infections et infestations</b> Très rare	Infection bactérienne (cutanéomuqueuse) à germes Gram positif.
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b> Très fréquent	Anémie, augmentation de la vitesse de sédimentation, thrombopénie, thrombocytose.
Fréquent	Neutropénie
Très rare	Lympho-adénopathies
<b>Affections du système immunitaire</b> Rare	Réactions allergiques cutanées, réactions anaphylactiques, hypersensibilité.
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b> Très rare	Diabète, hyperuricémie.
<b>Affections psychiatriques</b> Rare	Dépression, dépression aggravée, tendance agressive, anxiété et changement de l'humeur.
Très rare	Suicide, tentative de suicide, idées suicidaires, trouble psychotique, comportement anormal.
<b>Affections du système nerveux</b> Fréquent	Céphalées.
Très rare	Hypertension intracrânienne bénigne, convulsions, somnolence, sensations vertigineuses.

<b>Affections oculaires</b> 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.
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b> Très rare	Baisse de l'acuité auditive.
<b>Affections vasculaires</b> Très rare	Vasculrite (par exemple maladie de Wegener, vasculrite allergique).
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b> Fréquent	Epistaxis, sécheresse nasale, rhinopharyngite.
Très rare	Bronchospasme (en particulier chez les patients asthmatiques), dysphonie.
<b>Affections gastro-intestinales</b> Très rare	Colite, iléite, sécheresse de la gorge, hémorragie digestive, diarrhée sanglante et maladie inflammatoire digestive, nausées, pancréatite (voir rubrique <i>Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</i> ).
<b>Affections hépatobiliaires</b> Très fréquent	Élévation des transaminases (voir rubrique <i>Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</i> ).
Très rare	Hépatite.
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> 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), érythème (facial), exanthème, anomalies de la texture des cheveux, hirsutisme, dystrophies unguéales, péri-onyxis, réactions de photosensibilité, botriomycome, hyperpigmentation, hypersudation.
Fréquence indéterminée	Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique.
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b> Très fréquent	Arthralgies, myalgies, douleurs dorsales (en particulier chez les adolescents).
Très rare	Arthrites, calcinose (calcifications des ligaments et tendons), soudure prématurée des épiphyses, exostoses (hyperostose), réduction de la densité osseuse, tendinites, rhabdomyolyse.
Fréquence indéterminée	Sacro-iliite

<b>Affections du rein et des voies urinaires</b> Très rare Fréquence indéterminée	Glomérulonéphrite. Urétrite.
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b> Indéterminée	Dysfonctionnement sexuel, y compris dysfonctionnement érectile et baisse de la libido. Gynécomastie. Sécheresse vulvo-vaginale.
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> Très rare	Formation accrue de tissus granulomateux, malaise.
<b>Investigations</b> Très fréquent	Élévation des triglycérides sanguins, diminution des HDL circulantes.
Fréquent	Élévation du cholestérol sanguin, élévation 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>.  
**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.

**PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** : **Propriétés pharmacodynamiques** : **Classe pharmaco-thérapeutique** : préparations anti-acnéiques à usage systémique. **Code ATC** : D10BA01. **Mécanisme d'action** : L'isotrétinoïne est un stéréo-isomère de l'acide tout-trans rétinolique (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 passent 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 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. **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 rétinolique) 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 glycyro-conjugués. La 4-oxoisotrétinoïne est le métabolite majoritaire. A l'état d'équilibre, la concentration plasmatique de ce métabolite est 2,5 fois supérieure à celle de la molécule mère. La transformation de l'isotrétinoïne en trétinoïne (acide tout-trans rétinolique) étant une réaction réversible (inter-conversion), 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 rétinolides 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. **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. **Térogénicité** : 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 *Contre-indications*, *Mises en garde spéciales* et *précautions d'emploi* et *Fertilité, grossesse et allaitement*). **Fertilité** : L'isotrétinoïne administrée par voie orale à des rats à des doses allant jusqu'à 32 mg/kg/jour (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/jour (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*.

**DONNEES PHARMACEUTIQUES** : **Incompatibilités** : Sans objet. **Durée de conservation** : 3 ans. **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. **Nature et contenu de l'emballage extérieur** : **CURACNE Gé 5, 10 et 20 mg** : 30 capsules molles sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC), scellées à une feuille d'aluminium. **CURACNE 40 mg** : 30 capsules molles sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium). **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. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : PIERRE FABRE MEDICAMENT – LES CAUQUILLOUS – 81500 LAVAUR. **EXPLOITANT DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : PIERRE FABRE MEDICAMENT – PARC INDUSTRIEL DE LA CHARTREUSE – 81100 CASTRES. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : 34009 358 125 6 8 : CURACNE Gé 5 mg, capsule molle : 30 capsules sous plaquettes (PVC-PE/PVDC) scellées à une feuille d'aluminium ; 34009 358 131 6 9 : CURACNE Gé 10 mg, capsule molle : 30 capsules sous plaquettes (PVC-PE/PVDC) scellées à une feuille d'aluminium ; 34009 358 136 8 8 : CURACNE Gé 20 mg, capsule molle : 30 capsules sous plaquettes (PVC-PE/PVDC) scellées à une feuille d'aluminium ; 34009 367 603 4 9 : CURACNE 40 mg, capsule molle : 30 capsules sous plaquettes (PVC-PE/PVDC/Aluminium). **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** : **CURACNE Gé 5, 10 et 20 mg** : 2001/2006. **CURACNE 40 mg** : 2005/2010. **DATE DE MISE A JOUR DES TEXTES** : Mars 2024. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Liste I. Prescription initiale réservée aux spécialistes en dermatologie. Renouvellement non restreint. Remb. Sec. Soc. à 65 %. Collect. Prix\* : CURACNE Gé 5 mg : 6,57 € ; CURACNE Gé 10 mg : 11,07 € ; CURACNE Gé 20 mg : 19,16 € ; CURACNE 40 mg : 36,51 €. **CTJ\*** : 1,01 € à 1,86 € pour une posologie de 0,5 à 1 mg/kg/jour, pour un adulte de 60 kg, soit 30 mg par jour (1 capsule à 20 mg et 1 capsule à 10 mg) à 60 mg par jour (1 capsule à 40 mg et 1 capsule à 20 mg) (\* hors honoraire dispensation). **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-patient 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-patient ; • la délivrance doit être effectuée au plus tard 7 jours

après la prescription ; • la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que toutes les mentions obligatoires suivantes figurent sur la carte-patient : - 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-patient.

Avis de la Commission de Transparence et éléments relatifs à la place dans la stratégie thérapeutique disponibles sur le site <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.

**Pharmacovigilance** : 01 49 10 96 18 (ligne directe)

**Information médicale** : 0 800 326 326 

[Réf. 240329]

Les mentions légales complètes et les avis de CT sont également disponibles auprès du délégué médical, sous format papier et électronique.

Les données personnelles recueillies font l'objet d'un traitement informatique conformément aux dispositions du Règlement (UE) 2016/679 du Parlement et du Conseil du 27 avril 2016 et de la Loi française du 6 janvier 1978 modifiée. La société PIERRE FABRE MEDICAMENT – LES CAUQUILLOUS – 81500 LAVAUR est responsable du traitement dont la finalité est de communiquer aux professionnels de santé une information médicale et promotionnelle sur les spécialités pharmaceutiques de notre laboratoire. Vos données sont conservées pendant toute la durée de notre relation plus 3 ans. Les données collectées sont destinées à nos services internes et à certains de nos prestataires. Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, à l'effacement et à la limitation du traitement de vos données personnelles. Vous disposez également d'un droit d'opposition. Vous pouvez exercer ces droits auprès de notre Délégué à la protection des données à l'adresse suivante : [dpofr@pierre-fabre.com](mailto:dpofr@pierre-fabre.com). Vous avez le droit d'introduire une réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) - 3 Place de Fontenay - TSA 80715 - 75334 PARIS CEDEX 07.

Dans le cadre de sa démarche de certification, l'entreprise PIERRE FABRE MEDICAMENT s'est engagée à respecter la Charte de l'information par démarchage ou prospection associée à la promotion des médicaments et le référentiel de certification associé. Ainsi, ses délégués médicaux respectent les règles de déontologie applicables à leur activité (notamment concernant l'organisation des rencontres, et l'interdiction de procurer des avantages et des échantillons) et peuvent vous les présenter. Pour toute information complémentaire : <https://www.pierre-fabre.com/fr-fr/chartes>.

Conformément aux dispositions de l'article L1453-1 du CSP, les avantages procurés lors de repas imprévisibles sont rendus publics sur le site <https://www.transparence.sante.gouv.fr>. Vous disposez d'un droit d'accès et de rectification des données publiées mais pas d'un droit d'opposition, cette publication résultant d'une obligation légale.

Vous disposez de l'adresse courriel suivante : [pharmacien.responsable@pierre-fabre.com](mailto:pharmacien.responsable@pierre-fabre.com) pour retourner vos réclamations concernant les pratiques de l'activité d'information promotionnelle au pharmacien responsable de notre laboratoire.