

MINISTÈRE DE LA SOLIDARITE, DE LA SANTE
ET DE LA PROTECTION SOCIALE

DIRECTION DE LA PHARMACIE
ET DU MEDICAMENT

Sous-Direction des Affaires
Scientifiques et Techniques

D.E.M.

REPUBLIQUE FRANCAISE

PARIS, le 19 OCT. 1989

1, Place de Fontenoy 75700 PARIS
Tél : 40.56.60.00

Monsieur le pharmacien responsable
des laboratoires PRODUITS ROCHE
52, Boulevard du Parc

92521 NEUILLY SUR SEINE

Réf. à rappeler :

GTT 69
SGU/MAL

LE MINISTRE DE LA SOLIDARITE DE LA SANTE
ET DE LA PROTECTION SOCIALE

VU le livre V du code de la santé publique, notamment l'article L. 601
VU l'avis de la commission prévu à l'article R. 5140 du code de la santé
publique,

DECIDE :

ARTICLE 1.- L'autorisation de mise sur le marché octroyée le 16 avril 1984

à la spécialité : ROACCUTANE 10 mg, capsules

des laboratoires PRODUITS ROCHE

est modifiée comme suit :

ABROGER :

Article 6, 7 et 8

19 OCT 1989
★REPLACER PAR :

Article 6 : l'information destinée au corps médical doit comporter les mentions suivantes :

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

L'isotrétinoïne, principe actif de Roaccutane est un isomère synthétique de l'acide tout-trans rétinoïque (trétinoïne). Le mécanisme d'action de Roaccutane n'a pas été élucidé en détail mais il existe une relation entre l'amélioration clinique des acnés sévères et une suppression dose-dépendante de l'activité des glandes sébacées avec réduction histologique de la taille des glandes sébacées. De plus, un effet antiinflammatoire a été démontré au niveau cutané .

ELEMENTS DE PHARMACOCINETIQUE

L'isotrétinoïne est résorbée par voie digestive. Les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues en 2 à 3 heures, en moyenne, après la prise. La biodisponibilité est augmentée lors de l'ingestion des capsules au cours d'un repas gras. L'isotrétinoïne subit chez certains sujets un ou plusieurs passages entéro-hépatiques. Il en résulte des variations inter-individuelles des concentrations plasmatiques maximales et de la surface sous la courbe indépendantes de la dose administrée. Par contre, chez un même sujet, la cinétique plasmatique de l'isotrétinoïne est linéaire et n'est pas modifiée lors de l'administration répétée. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est de 10 à 20 heures. Le plateau d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint en moins d'une semaine.

Il ne se produit pas d'accumulation de l'isotrétinoïne en administration prolongée.

L'isotrétinoïne est liée à l'albumine plasmatique à raison de 99%.

Le principal métabolite de l'isotrétinoïne est la 4-oxo-isotrétinoïne qui est pharmacologiquement active. Il a une demi-vie plasmatique de 24 à 29 heures.

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

L'élimination se fait principalement par voie biliaire sous forme d'isotrétinoïne (53 à 74% de la dose administrée sont retrouvés en 60 à 72 heures dans les fèces) et de métabolites, sous formes conjuguées (glucuronides).

L'élimination urinaire se fait sous forme de métabolites, avec des concentrations variables suivant les auteurs.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Acnés sévères, nodulo-kystiques et conglobata, ayant résisté aux traitements classiques majeurs, en particulier dans les localisations des lésions au niveau du tronc.

Roaccutane doit être prescrit par des médecins , de préférence spécialisés en dermatologie, ayant une bonne expérience du maniement des rétinoïdes oraux et une parfaite compréhension du risque tératogène de ROACCUTANE.

.../...

CONTRE-INDICATIONS

Femmes enceintes ou en âge de procréer: Roaccutane est hautement tératogène

Il est donc contre-indiqué non seulement chez la femme enceinte mais aussi chez toute femme en âge de procréer.

Il existe un risque malformatif très élevé, en cas de survenue d'une grossesse au cours d'un traitement par Roaccutane, quelles qu'en soient la posologie et la durée.

Les risques malformatifs existent pour tout fœtus exposé.

La prescription de Roaccutane chez la femme en âge de procréer, ne peut être envisagée que si la patiente présente toutes les conditions suivantes :

- Elle présente une acné kystique sévère très invalidante, résistant aux traitements classiques,
- elle est capable de comprendre l'importance du risque tératogène et de suivre les précautions d'emploi,
- elle consent à se soumettre aux mesures contraceptives obligatoires,
- elle a été informée par le prescripteur des risques encourus en cas de survenue d'une grossesse au cours du traitement ou au cours du mois suivant son arrêt et a été mise en garde de la possibilité d'échec des mesures contraceptives,
- elle confirme avoir bien compris ces mises en garde,
- elle présente un test de grossesse négatif dans les deux semaines précédant le début du traitement. Une répétition mensuelle des tests de grossesse est recommandée.
- Elle utilise une méthode contraceptive fiable, sans interruption, depuis au moins un mois avant le début du traitement, tout au long de celui-ci et pendant un mois après son arrêt,
- elle ne débutera le traitement par Roaccutane qu'au deuxième ou troisième jour de ses prochaines règles.
- En cas de traitement des rechutes : les mêmes mesures devront être mises en oeuvre, et notamment les mesures contraceptives, un mois avant, tout au long et pendant un mois après arrêt du traitement.

Les femmes présentant des antécédents de stérilité devront également, en cas de traitement par Roaccutane, suivre une méthode contraceptive et se conformer aux mesures ci-dessus.

.../...

La survenue, en dépit de ces précautions, d'une grossesse au cours d'un traitement par Roaccutane ou dans le mois suivant son arrêt, comporte un risque élevé de très graves malformations foetales avec, en particulier, une atteinte du système nerveux central, du coeur et des gros vaisseaux.

Des malformations foetales majeures sont survenues dans l'espèce humaine, à la suite d'une administration de ROACCUTANE, telles que: hydrocéphalie, microcéphalie, anomalies des oreilles externes (microtie, hypoplasie ou absence des conduits auditifs externes), microphthalmie, anomalies cardio-vasculaires, dysmorphie faciale, anomalies thymiques, déficit en parathormone et malformations cérébelleuses. Il existe également un risque accru d'avortement spontané.

Roaccutane ne doit pas être prescrit en cas d'allaitement.

Roaccutane est également contre-indiqué en cas de :

- insuffisance rénale ou hépatique,
- hypervitaminose A,
- hyperlipidémie,
- hypersensibilité à l'isotrétinoïne,
- association avec les tétracyclines.

PRECAUTIONS D'EMPLOI

Une surveillance régulière de la fonction hépatique et des lipides sanguins est nécessaire avant traitement, après un mois, puis tous les trois ou quatre mois de traitement.

Des contrôles plus fréquents seront nécessaires chez les sujets présentant des facteurs de risque (diabète, obésité, alcoolisme, troubles du métabolisme lipidique).

Chez le sujet diabétique connu ou suspecté, des contrôles fréquents de la glycémie sont recommandés. Bien qu'aucune relation de cause à effet n'ait pu être établie, il faut noter que des élévations de la glycémie et l'apparition de diabètes vrais en cours de traitement ont été rapportés.

De rares cas d'hypertension intracrânienne bénigne ont été signalés sous Roaccutane comme sous tétracyclines. Ainsi, l'association de Roaccutane avec les tétracyclines est contre-indiquée.

Eviter l'exposition au soleil ou aux rayons UV ainsi que la prise concomitante d'autres médicaments contenant de la vitamine A.

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

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

.../...

En raison de la présence d'isotrétinoïne dans le sang circulant et des risques de contamination éventuelle de femmes enceintes, le don de sang doit être évité tout au long du traitement et au cours des deux semaines suivant son arrêt.

Tous les patients devraient être avertis de la possibilité d'effets indésirables (qs)

EFFETS SUR LA CAPACITE DE CONDUIRE DES VEHICULES OU D'UTILISER DES MACHINES

Des troubles réversibles de la vision crépusculaire ont été observés au cours du traitement par ROAC CUTANE.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET AUTRES INTERACTIONS

L'association d'un traitement par Roaccutane avec les produits à base de vitamine A doit être évitée en raison du risque accru d'apparition de manifestations d'hypervitaminose A.

Les tétracyclines pouvant elles-mêmes induire une élévation de la pression intracrânienne, leur association avec Roaccutane est contre-indiquée.

Inducteurs enzymatiques : En raison des risques d'inactivation des contraceptifs hormonaux, la prise simultanée d'inducteurs enzymatiques (barbituriques, phénytoïne, primidone, carbamazépine, rifampicine, griseofulvine, ...) est fortement déconseillée chez la femme en âge de procréer, traitée par ROAC CUTANE.

Aucune autre interaction entre Roaccutane et d'autres traitements (en particulier contraceptifs oraux) n'a été retrouvée à ce jour.

Traitements topiques associés :

L'administration concomitante d'agents kératolytiques ou exfoliants n'est pas indiquée de même que l'exposition aux rayons ultra-violets. L'exposition solaire doit être évitée.

INCOMPATIBILITE MAJEURE

Aucune.

EFFETS INDESIRABLES

La plupart des effets secondaires de "Roaccutane" sont dose-dépendants.

Les effets secondaires cutanéomuqueux sont les plus fréquents.

.../...

Parmi les signes précoces le plus souvent observés figurent :

- une chéilite desquamative sèche (pratiquement constante, dès la première ou la deuxième semaine de traitement), pouvant être améliorée par l'application locale d'un onguent gras.
- Une dermite desquamative du visage, une sécheresse généralisée des téguments.
- Une irritation conjonctivale susceptible de se compliquer de blépharo-conjonctivite et, rarement de dépôts cornéens et/ou lenticulaires réversibles. L'irritation conjonctivale peut être prévenue par application de larmes artificielles. Une intolérance au port des lentilles de contact peut nécessiter leur abandon et le recours aux lunettes, pour la durée du traitement.
- une sécheresse buccale, pharyngée et nasale pouvant parfois s'accompagner d'épistaxis et d'enrouement.

Une poussée d'acné inflammatoire peut apparaître en début de traitement et se prolonger quelques semaines.

Parmi les manifestations cutanéomuqueuses moins fréquentes figurent :

- des cas d'exanthème, de prurit, d'érythème noueux et de vascularite (granulome de Wegener).
- Une hypersensibilité au soleil.
- Une alopecie tardive ou une modification de la texture des cheveux (cheveux plus fins), inconstante, modérée et habituellement réversible.
- des cas de granulomes inflammatoires exubérants siégeant au niveau des lésions acnéiques ou périunguéales ainsi que des dystrophies unguéales.
- une modification de la flore bactérienne cutanée, avec un risque d'infection locale ou générale, en particulier à staphylocoques dorés.
- une sécheresse vaginale modérée,
- plus rarement, une irritation du méat urétral.

D'une manière générale, les effets cutanéomuqueux de "Roaccutane" disparaissent lors de l'interruption du traitement.

Les autres effets secondaires sont représentés par :

- Hypersudation, asthénie, manifestations douloureuses musculo-articulaires pouvant se traduire par une gêne fonctionnelle.
- une inflammation intestinale et rectale pouvant exceptionnellement se manifester sous forme de rectorragies mineures ou d'iléo-colite.

.../...

- Photophobie, difficultés d'adaptation à la lumière crépusculaire.
- troubles de l'audition dans certaines fréquences.
- Des cas de soudure prématurée des épiphyses chez l'enfant, de calcifications ligamentaires et d'hyperostose chez l'adulte, ont été décrits chez des patients traités pour des troubles sévères de la kératinisation, avec de fortes posologies et pendant des périodes prolongées. Quelques rares cas d'hyperostose ont également été observés, aux posologies recommandées, dans le traitement des acnés sévères. Les risques de survenue de ces modifications osseuses nécessitent une appréciation soigneuse du rapport bénéfique/risque pour chaque malade, et le traitement par Roaccutane doit être réservé aux sujets présentant une acné sévère.
- La survenue de manifestations évoquant un syndrome d'hypertension intracrânienne (céphalées, nausées, troubles visuels) reste exceptionnelle aux posologies recommandées.
- De rares observations de troubles neuro-psychiques ont été signalées (troubles du comportement, syndrome dépressif, crises convulsives).

Les effets secondaires biologiques sont représentés par :

- Une élévation transitoire et réversible des transaminases (cf précautions d'emploi), ainsi que quelques cas d'hépatites réversibles à l'arrêt du traitement ont été observés.
- Une élévation des triglycérides et du cholestérol sanguins ainsi qu'une diminution des HDL, en particulier avec de fortes posologies et chez les patients à risques (dyslipidémie familiale, diabète, obésité ou alcoolisme).
- De rares cas d'élévation de la vitesse de sédimentation, d'hyperuricémie, d'anémie, de neutropénie, de thrombocytopenie ou de thrombocytose modérées ont été observés.

Ces manifestations biologiques sont dose-dépendantes et disparaissent lors de la réduction de la posologie ou à l'arrêt du traitement.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

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

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

L'efficacité et les effets indésirables variant selon les malades, la posologie doit être adaptée aux besoins individuels, après le premier mois de traitement. Elle peut varier entre 0,1 et 1 mg/kg par jour. Une posologie de 1 mg/kg par jour ne doit être prescrite que pour une période brève.

La durée habituelle de traitement est de 16 semaines. Il faut savoir que l'amélioration des lésions cutanées se poursuit fréquemment après arrêt du traitement.

Un intervalle d'au moins 8 semaines est nécessaire avant de reprendre éventuellement le traitement, suivant le même schéma thérapeutique que précédemment.

.../...

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

SURDOSAGE

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

CONDITION DE DELIVRANCE

Liste 1

PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver à l'abri de la lumière.

Article 7 : l'information destinée au public doit comporter les mentions suivantes :

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Roaccutane est réservé au traitement des acnés nodulaires et/ou kystiques sévères d'évolution chronique résistant aux thérapeutiques classiques majeures.

Roaccutane n'est pas destiné à traiter les manifestations banales d'acné. Seul un médecin peut décider de l'utilisation de ce médicament, ne jamais le conseiller sans avis médical.

CONTRE-INDICATIONS

1. Remarque spéciale à l'intention des femmes

Roaccutane est TERATOGENE : Il peut entraîner des malformations graves chez les enfants des femmes ayant pris ce traitement durant leur grossesse.
Une grossesse survenant pendant un traitement ROACCUTANE ou pendant le mois suivant l'arrêt du traitement comporte pour l'enfant un risque important de très graves malformations.

En conséquence :

en cas de grossesse, ROACCUTANE est contre-indiqué de façon absolue.

Chez les femmes en âge d'avoir des enfants, ROACCUTANE est en règle générale contre-indiqué.

Dans les cas d'exception où la gravité de la maladie justifierait cependant la prescription de ROACCUTANE il est indispensable que la femme ait pris conscience et respecte les impératifs suivants :

.../...

- Avoir mis en oeuvre des mesures contraceptives fiables (pilules ou stérilet) au minimum un mois avant le début du traitement.
- Avoir fait faire un test de grossesse, dans les deux semaines avant le début du traitement.
- Ne débiter le traitement que le deuxième ou le troisième jour des règles suivantes.
- poursuivre impérativement les mesures contraceptives tout au long du traitement et pendant un mois après l'arrêt de celui-ci.

Si, malgré ces précautions, une grossesse survenait, prévenez immédiatement votre médecin.

Une contraception fiable et rigoureusement suivie s'impose également en cas de reprise du traitement et doit à nouveau être prolongée pendant un mois après l'arrêt de celui-ci.

Une répétition mensuelle des tests de grossesse est recommandée.

2. Allaitement :

ROACCUTANE ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent.

3. ROACCUTANE est également contre-indiqué en cas de :

- insuffisance hépatique
- insuffisance rénale sévère
- hypervitaminose A
- forte hyperlipidémie
- hypersensibilité au produit.

N'hésitez pas à exposer à votre médecin l'ensemble de vos ennuis médicaux et des maladies passées.

MISE EN GARDE

Roaccutane est TERATOGENE : Il peut entraîner des malformations graves chez les enfants des femmes ayant pris ce traitement durant leur grossesse ou le mois précédent le début de la grossesse.

Lire attentivement le paragraphe contre-indications.

PRECAUTIONS D'EMPLOI

- Si votre médecin vous a prescrit des examens de laboratoire (triglycérides, cholestérol, surveillance du fonctionnement du foie ect...), ne les négligez pas.

.../...

- Eviter l'exposition au soleil et aux rayons UV (solarium).
- Eviter la prise associée de médicaments contenant de la vitamine A.
- Les tétracyclines (médicaments de la famille des antibiotiques) ne doivent pas être associés à ROACCUTANE.

EN CAS DE DOUTE NE PAS HESITER A DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

AFIN D'EVITER D'EVENTUELLES INTERACTIONS ENTRE PLUSIEURS MEDICAMENTS IL FAUT SIGNALER SYSTEMATIQUEMENT TOUT AUTRE TRAITEMENT EN COURS A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN.

NE JAMAIS LAISSER A LA PORTEE DES ENFANTS.

EFFETS SUR LA CAPACITE A CONDUIRE DES VEHICULES OU D'UTILISER DES MACHINES

Des troubles réversibles de la vision en semi-obscurité ou dans l'obscurité ont été observés. Evitez de conduire un véhicule à la tombée de la nuit et la nuit.

AUTRES EFFETS POSSIBLES DU MEDICAMENT

COMME TOUT PRODUIT ACTIF, CE MEDICAMENT PEUT, CHEZ CERTAINES PERSONNES, ENTRAINER DES EFFETS PLUS OU MOINS GENANTS ; NE PAS HESITER A DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

Les troubles suivants sont fréquents :

- gerçures des lèvres,
- sécheresse de la peau, de la bouche, des yeux (irritation et troubles oculaires), intolérance au port des lentilles de contact,
- sécheresse de la muqueuse nasale, saignements de nez.

Il est possible qu'au début du traitement, vous constatiez une aggravation temporaire des symptômes de la maladie.

Une chute modérée des cheveux (réversible à l'arrêt du traitement) a été observée quelquefois de même que des réactions inflammatoires au niveau des ongles.

De rares cas de crises de goutte ont été observés.

Consultez votre médecin en cas de nausées, maux de tête, enrouement, problèmes de vision ou d'audition, intolérance intestinale, douleurs des muscles et des articulations ; ces manifestations nécessitent un ajustement posologique.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

- Femmes en âge d'avoir des enfants : ne débiter le traitement qu'après un mois de contraception. Prendre le premier comprimé au deuxième jour des règles (lire attentivement le chapitre contre-indication).

.../...

- Suivre exactement la dose qui vous a été prescrite par votre médecin : les 3 dosages 5 mg, 10 mg, 20 mg permettront à votre médecin d'ajuster la posologie en fonction de votre poids, votre réaction au traitement et les effets indésirables.
- Avaler les capsules, avec un grand verre d'eau, au cours des repas principaux en une ou deux fois par jour (selon les conseils du médecin).
- La durée moyenne du traitement est de 4 à 5 mois ; les lésions acnéiques sur le dos et le thorax réagissent en général moins rapidement que celles du visage.
- Se conformer strictement aux prescriptions du médecin traitant; ne pas modifier la posologie sans lui en parler ; votre médecin seul est apte à décider des modifications de dose et lui seul doit prendre la décision de la durée du traitement ; l'expérience a montré que l'amélioration des lésions acnéiques se poursuit dans les 2 mois qui suivent l'arrêt du traitement.

CONDITION DE DELIVRANCE

CE MEDICAMENT EST INSCRIT SUR LA LISTE I.

SA DELIVRANCE NE PEUT ETRE RENOUELLEE QUE SI VOTRE MEDECIN L'A EXPRESSEMENT INDIQUE SUR L'ORDONNANCE OU SUR PRESENTATION D'UNE NOUVELLE ORDONNANCE.

DUREE DE STABILITE

NE PAS DEPASSER LA DATE LIMITE D'UTILISATION INDIQUEE EN CLAIR SUR L'EMBALLAGE.

PRECAUTION PARTICULIERE DE CONSERVATION

Conserver à l'abri de la lumière et hors de portée des enfants.

ARTICLE 2.- Le Directeur de la Pharmacie et du Médicament est chargé de notifier la présente décision à l'intéressé.

FAIT A PARIS, le 19 OCT. 1989
POUR LE MINISTRE DE LA SOLIDARITE, DE LA SANTE
ET DE LA PROTECTION SOCIALE
ET PAR DELEGATION
Le Chef de Service,

J.-L. KEENE