

Documed

Information professionnelle du Compendium Suisse des Médicaments®

Roaccutan® Capsules

ROCHE

OEMéd

Composition

Principe actif: isotretinoïnum (acide 13-cis rétinolique).

Excipients: excipients pro capsula.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Capsules à 10 mg d'isotrétinoïne.

Capsules à 20 mg d'isotrétinoïne.

Indications/Possibilités d'emploi

Formes sévères d'acné (par exemple acné nodularis, acné conglobata ou acné risquant de laisser des cicatrices permanentes) s'étant révélées résistantes à des cycles thérapeutiques standard adéquats avec des antibiotiques systémiques et des produits à usage local.

Posologie/Mode d'emploi

Roaccutan ne doit être prescrit que par des médecins ou sous la surveillance de médecins ayant l'expérience de l'administration de rétinoïdes systémiques dans le traitement de l'acné sévère et possédant des connaissances approfondies des risques liés au traitement par l'isotrétinoïne et des contrôles qui s'imposent.

Posologie usuelle

La réponse thérapeutique à Roaccutan et certains effets indésirables du médicament sont dose-dépendants et varient selon les patients. De ce fait, des adaptations individuelles de la posologie sont nécessaires pendant le traitement. Le traitement par Roaccutan doit être instauré à raison de 0,5 mg/kg/jour. Chez la plupart des patients, la dose se situe entre 0,5 et 1,0 mg/kg/jour. Chez les patients atteints d'acné particulièrement sévère ou d'acné au niveau du tronc, une dose quotidienne plus élevée, pouvant atteindre 2,0 mg/kg, peut s'avérer nécessaire.

Un traitement fondé sur une dose cumulée de 120 mg/kg s'est révélé accroître les taux de rémission et prévenir des récurrences, alors qu'il n'y a pas lieu d'attendre un bénéfice substantiel complémentaire de doses supérieures (120–150 mg/kg). De ce fait, la durée du traitement chez un patient donné varie en fonction de la dose quotidienne utilisée. Une rémission complète de l'acné est normalement obtenue avec une durée de traitement de 16 à 24 semaines.

Instructions spéciales pour la posologie

Insuffisants rénaux

L'expérience acquise chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère est très limitée (voir sous Mises en garde et précautions). Si un traitement devait malgré tout s'avérer nécessaire, il conviendrait de traiter à raison de 10 mg/jour, puis d'adapter la dose en fonction de la tolérance.

Patients présentant une intolérance

Chez les patients présentant de graves manifestations d'intolérance à la dose recommandée, le traitement peut être poursuivi à une moindre posologie; sa durée s'en trouve donc prolongée et le risque de récurrence est plus élevé. Afin d'obtenir le meilleur effet possible chez de tels patients, le traitement doit être poursuivi à la dose maximale tolérée.

recherche

retour

aide

impresum

Titre

Composition

Forme gal.

Indications

Posologie

Contre-indic.

Précautions

IA

GrosS/Allait.

Conduite

Els

Surdosage

Propr./Effets

Cinétique

Préclinique

Remarques

Firme

Présentation /
Prix

Traitement local associé

L'administration simultanée d'autres antiacnéiques à action kératolytique ou exfoliante n'est pas indiquée. Un traitement concomitant par les rayons UV est tout aussi peu recommandé.

Enfants

Roaccutan n'est pas destiné au traitement de l'acné prépubertaire. Son administration à l'enfant de moins de 12 ans n'est pas recommandée.

Mode et durée d'administration (type d'utilisation)

Prendre les capsules une ou deux fois par jour avec les repas.

Chez la plupart des patients, un seul cycle thérapeutique a suffi pour faire totalement disparaître l'acné. En cas de rechute manifeste, un nouveau traitement par Roaccutan peut être instauré sur la base de la même dose quotidienne et de la même dose cumulée que précédemment. Etant donné que des améliorations sont observées jusqu'à huit semaines après l'arrêt du traitement, il convient toutefois d'attendre que ce délai soit écoulé avant de réitérer le traitement.

Contre-indications

Roaccutan est contre-indiqué chez la femme enceinte et qui allaite (voir sous Grossesse/Allaitement).

Roaccutan est contre-indiqué chez la femme en âge de procréer, à moins que toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse soient remplies (voir sous Grossesse/Allaitement).

Roaccutan est également contre-indiqué chez les patients allergiques à l'isotrétinoïne, son principe actif, ou à l'un des excipients du produit. Roaccutan contient de l'huile de soja, de l'huile de soja partiellement hydrogénée et de l'huile de soja hydrogénée. Aussi Roaccutan est-il contre-indiqué chez les patients allergiques au soja.

Roaccutan est en outre contre-indiqué dans les cas suivants:

hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients conformément à la composition;

insuffisance hépatique;

hypervitaminose A préexistante;

hyperlipidémie sévère;

traitement concomitant par des tétracyclines.

Mises en garde et précautions

Programme de prévention de la grossesse

Ce médicament est TERATOGENE.

Roaccutan est contre-indiqué chez la femme en âge de procréer, à moins que soient remplies toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse énumérées ci-après:

la patiente souffre d'une forme sévère d'acné (par exemple acné nodularis, acné conglobata ou acné risquant de laisser des cicatrices permanentes) s'étant révélée résistante à des cycles thérapeutiques standard adéquats avec des antibiotiques systémiques et des produits à usage local (voir sous Indications/Possibilités d'emploi);

la patiente comprend le risque de tératogénicité;

la patiente comprend la nécessité de se plier chaque mois à un contrôle strict;

la patiente comprend et accepte la nécessité de se plier à une contraception fiable sans interruption 1 mois avant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et 1 mois après l'arrêt de ce dernier; la patiente doit utiliser au moins une, mais de préférence deux méthodes contraceptives se complétant, dont une à effet barrière;

la patiente doit suivre toutes les instructions relatives à une contraception fiable, même en cas d'aménorrhée;

la patiente doit être en mesure d'appliquer de manière fiable toutes les mesures de contraception;

la patiente est informée et comprend les conséquences possibles d'une grossesse ainsi que la nécessité de se faire immédiatement examiner au cas où elle risquerait d'être enceinte;

la patiente comprend et accepte la nécessité d'effectuer des tests de grossesse avant, pendant ainsi que cinq semaines après la fin du traitement;

la patiente a confirmé qu'elle a compris les dangers et les mesures de précaution nécessaires liées à l'utilisation de Roaccutan.

Ces conditions valent également pour les femmes inactives sur le plan sexuel, à moins que le médecin traitant soit d'avis qu'il existe des raisons excluant de manière convaincante tout risque de grossesse.

Le médecin traitant doit s'assurer que:

la patiente satisfait aux conditions du programme de prévention de la grossesse énoncées ci-dessus et apporte la preuve qu'elle dispose d'un degré adéquat de compréhension;

la patiente confirme satisfaire aux conditions énoncées ci-dessus;

la patiente se soumet depuis au moins 1 mois avant le début du traitement à une ou, de préférence, deux méthodes de contraception efficaces, incluant une méthode à effet barrière, et poursuivra cette contraception fiable pendant toute la durée du traitement ainsi que pendant 1 mois après son arrêt;

des tests de grossesse ayant donné un résultat négatif ont été effectués avant, pendant ainsi que cinq semaines après la fin du traitement; les données et les résultats des tests de grossesse sont documentés.

Contraception

Les patientes doivent recevoir une information détaillée en matière de prévention de la grossesse et être adressées à un conseiller/une conseillère en contraception si elles n'appliquent encore aucune mesure contraceptive efficace.

L'application d'au moins une méthode efficace de contraception est une condition minimale chez les femmes à risque de grossesse. Il convient, de préférence, que les patientes combinent deux formes complémentaires de contraception, dont une à effet barrière. La contraception doit être poursuivie – même en cas d'aménorrhée – pendant au moins 1 mois après la fin du traitement par Roaccutan.

Tests de grossesse

Il est conseillé de recourir, sous surveillance médicale, à des tests de grossesse d'une sensibilité minimale de 25 mUI h.C.G/ml d'urine au cours des trois premiers jours du cycle menstruel en procédant de la manière suivante:

Avant le début du traitement

Afin d'exclure la possibilité d'une grossesse avant le début de la contraception, il est recommandé de faire effectuer un premier test de grossesse sous surveillance médicale, puis de documenter la date et le résultat. Chez la patiente sans cycle régulier, le moment auquel effectuer ce test de grossesse doit être fonction de l'activité sexuelle de la patiente et avoir lieu environ 3 semaines après le dernier rapport non protégé. Le médecin traitant doit informer la patiente des mesures de contraception.

Un test de grossesse sous surveillance médicale doit également avoir lieu lors de la consultation au cours de laquelle le médicament est prescrit ou pendant les trois jours précédant la visite chez le médecin traitant et doit être différé aussi longtemps que la patiente n'a pas suivi pendant au moins 1 mois une contraception fiable. Ce test vise à établir que la patiente n'est pas enceinte lorsqu'elle commence le traitement par Roaccutan.

Examens de contrôle

Des examens de contrôle doivent avoir lieu à intervalle de 28 jours. En fonction de l'activité sexuelle de la patiente et des antécédents concernant les menstruations (menstruations anormales, règles manquantes, aménorrhée) dans un passé récent, il

convient de déterminer si des tests de grossesse doivent être effectués chaque mois sous contrôle médical. Si cela s'avère nécessaire, un test de grossesse doit avoir lieu lors de la visite de prescription chez le médecin traitant ou au cours des trois jours la précédant.

A la fin du traitement

Cinq semaines après la fin du traitement, un dernier test de grossesse doit être effectué chez la femme afin d'exclure qu'elle soit enceinte.

Limitations en matière de prescription et de délivrance du médicament

La prescription de Roaccutan aux femmes en âge de procréer doit être limitée à 30 jours de traitement, la poursuite du traitement nécessitant une nouvelle ordonnance. Dans l'idéal, le test de grossesse, la remise de l'ordonnance et la délivrance de Roaccutan devraient avoir lieu le même jour. La délivrance de Roaccutan doit intervenir 7 jours au maximum après la remise de l'ordonnance.

Patients de sexe masculin

Les données disponibles permettent de conclure que le sperme de patients masculins recevant de l'isotrétinoïne entraîne chez la femme enceinte un niveau d'exposition qui n'est pas suffisant pour être associé à un effet tératogène de l'isotrétinoïne.

Les patients de sexe masculin doivent avoir pour instruction de ne partager leur médicament avec aucune autre personne, en particulier de sexe féminin.

Précautions supplémentaires

Les patients doivent être invités à ne jamais remettre leur médicament à d'autres personnes et à restituer à leur pharmacien les capsules non utilisées à la fin du traitement.

Compte tenu du risque encouru par le fœtus d'une femme recevant une transfusion, les patientes ne doivent pas donner leur sang pendant le traitement par Roaccutan ainsi que pendant 1 mois après la fin de ce dernier.

Matériel d'information

Afin d'aider le médecin prescripteur, le pharmacien et les patients à prévenir une exposition du fœtus à l'isotrétinoïne, le titulaire de l'autorisation met à leur disposition du matériel d'information afin d'insister sur les avertissements concernant la tératogénicité de l'isotrétinoïne, de donner des conseils en matière de contraception avant le début du traitement et d'expliquer la nécessité d'effectuer des tests de grossesse:

- brochure «Ce que chaque patiente et chaque patient doit savoir» destinée aux patientes, avec déclaration de consentement pour les patientes;
- brochure sur les mesures de contraception;
- brochure spécialisée «Directives d'utilisation» avec une check-list destinée au médecin concernant la prescription du produit aux femmes.

Tous les patients, hommes et femmes, doivent être informés en détail du risque tératogène et des strictes mesures de contraception décrites dans le programme de prévention de la grossesse.

Troubles psychiatriques

Chez des patients traités par l'isotrétinoïne, il a été fait état de dépressions, d'une aggravation de dépressions existantes, d'anxiété, de tendance à l'agressivité, de variations de l'humeur, de syndromes psychotiques et, très rarement, de tentatives de suicides et de suicides (voir sous Effets indésirables). Une attention particulière doit être accordée aux patients avec antécédents de dépression; les signes d'une dépression doivent être recherchés chez tous les patients et un traitement approprié doit être instauré si nécessaire. Il se pourrait qu'un arrêt du traitement par Roaccutan ne suffise pas à atténuer les symptômes et que des mesures psychiatriques ou psychologiques doivent être mises en oeuvre.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

Au début du traitement, une aggravation aiguë de l'acné est occasionnellement observée. Toutefois, celle-ci régresse généralement en l'espace de 7–10 jours et ne nécessite normalement pas d'adaptation de la posologie.

Eviter toute exposition intensive à la lumière solaire ou aux rayons UV. Si nécessaire, il faut utiliser un produit antisolaire à haut indice de protection (15 au minimum).

En raison du risque de formation de cicatrices hypertrophiques au niveau de localisations atypiques et, plus rarement, d'hypopigmentation ou d'hyperpigmentation postinflammatoire des zones traitées, éviter toute dermabrasion chimique agressive et tout traitement cutané au laser pendant le traitement par Roaccutan ainsi que pendant cinq à six mois au moins après la fin du traitement. En raison du risque de déchirure de l'épiderme, éviter toute épilation à la cire chez les patients traités par Roaccutan pendant au moins six mois après la fin du traitement.

L'utilisation simultanée de Roaccutan et d'antiacnéiques locaux dotés de propriétés kératolytiques ou desquamantes doit être évitée en raison d'une possible majoration des irritations locales (voir sous Interactions).

Les patients doivent être invités à utiliser au début du traitement un onguent ou une crème hydratante pour la peau ainsi qu'un baume pour les lèvres, étant donné que l'isotrétinoïne entraîne une sécheresse cutanée et labiale.

Troubles oculaires

Sécheresse oculaire, opacification de la cornée, diminution de la vision nocturne et kératite disparaissent généralement après la fin du traitement. L'application d'une pommade ophtalmique à effet hydratant ou un traitement lacrymal substitutif peuvent soulager en cas de sécheresse oculaire. Des manifestations d'intolérance peuvent contraindre les porteurs de lentilles de contact à mettre des lunettes pendant le traitement.

Une diminution de la vision nocturne, survenue brutalement chez certains patients, a également été signalée (voir sous Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines). Les patients présentant des problèmes oculaires doivent être adressés à un ophtalmologue. Un arrêt du traitement par Roaccutan peut être nécessaire.

Troubles de l'audition

Des troubles de l'audition ont été signalés chez des patients traités par Roaccutan. Dans quelques cas, ces troubles ne se sont pas avérés réversibles après l'arrêt du traitement. En cas de trouble de l'audition ou d'acouphène sous traitement par l'isotrétinoïne, le traitement par Roaccutan doit être immédiatement arrêté.

Troubles musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os

Myalgie, arthralgie et augmentation des taux sériques de créatine phosphokinase ont été signalés chez des patients ayant reçu l'isotrétinoïne, en particulier chez ceux exerçant une activité physique fatigante (voir sous Effets indésirables).

Des altérations osseuses telles que soudure précoce des épiphyses, hyperostoses et calcifications tendineuses et ligamentaires sont survenues après plusieurs années d'utilisation à de très hautes doses lors du traitement de troubles de la kératinisation. Chez ces patients, la posologie, la durée du traitement et la dose totale cumulée étaient généralement largement supérieures à celles recommandées pour le traitement de l'acné.

Augmentation bénigne de la pression intracrânienne

Une augmentation bénigne de la pression intracrânienne a été rapportée dans quelques cas, parfois lors d'utilisation simultanée de tétracyclines (voir sous Contre-indications et Interactions). Les signes et symptômes d'une augmentation bénigne de la pression intracrânienne consistent entre autres en céphalées, nausées et vomissements, troubles de la vision et oedème papillaire. Les patients développant une augmentation bénigne de la pression intracrânienne doivent immédiatement arrêter le traitement par Roaccutan.

Troubles hépato-biliaires

Les taux d'enzymes hépatiques doivent être contrôlés avant le traitement, 1 mois après le début du traitement, puis à intervalle de trois mois, à moins que des contrôles plus fréquents soient indiqués sur le plan clinique. Des élévations passagères et réversibles des taux de transaminases hépatiques ont été signalées. Dans de nombreux cas, ces élévations n'ont pas excédé la limite supérieure de la normale et les taux ont retrouvé leur valeur initiale en cours de traitement. Toutefois,

lorsqu'une augmentation cliniquement significative des taux de transaminases persiste, il convient d'envisager une réduction de la dose ou un arrêt du traitement.

Insuffisance rénale

Une insuffisance rénale n'affecte pas la pharmacocinétique de l'isotrétinoïne. Aussi Roaccutan peut-il être administré aux insuffisants rénaux. Il est toutefois conseillé de commencer le traitement par une dose plus faible, puis de l'augmenter progressivement jusqu'à la dose maximale tolérée (voir sous Posologie/Mode d'emploi).

Métabolisme lipidique

Les taux sériques de lipides (à jeun) doivent être contrôlés avant le traitement, 1 mois après le début du traitement, puis à intervalle de trois mois, à moins que des contrôles plus fréquents soient indiqués sur le plan clinique. Normalement, des taux de lipides trop élevés se normalisent après réduction de la dose ou arrêt du traitement, ou répondent à des mesures diététiques.

Une relation a été évoquée entre l'isotrétinoïne et une augmentation du taux plasmatique de triglycérides. Si une hypertriglycéridémie ne peut être ramenée à un niveau acceptable ou si des symptômes de pancréatite apparaissent (voir sous Effets indésirables), le traitement par Roaccutan doit être arrêté. Des valeurs supérieures à 800 mg/dl ou à 9 mmol/l sont parfois associées à une pancréatite aiguë, qui peut avoir une issue fatale.

Le rapport risque-bénéfice d'une thérapie par Roaccutan doit particulièrement être évalué chez des patients à risque. Ceci concerne les patients présentant un diabète, une surcharge pondérale, une consommation accrue d'alcool, un métabolisme lipidique altéré ou des troubles du métabolisme des lipides dans leur famille. Des contrôles plus fréquents des lipides sanguins et/ou de la glycémie sont recommandés chez ces patients. Les suites cardiovasculaires des hypertriglycéridémies dues au Roaccutan ne sont pas connues.

Symptômes gastro-intestinaux

Une relation a été évoquée entre l'isotrétinoïne et des affections inflammatoires de l'intestin (y compris une iléite régionale) chez des patients sans antécédents de problèmes intestinaux. En cas de diarrhée sévère (sanglante), les patients doivent immédiatement arrêter de prendre Roaccutan.

Réactions allergiques

Des réactions anaphylactiques ont été signalées dans de rares cas, notamment après exposition locale à des rétinoïdes. Les réactions cutanées allergiques ont été rares. Des cas sévères de vascularite allergique, souvent associée à un purpura (hématomes et taches rouges) au niveau des extrémités ainsi qu'à une atteinte extra-cutanée, ont également été signalés. De graves réactions allergiques imposent l'arrêt immédiat du traitement et la mise en place d'une étroite surveillance.

Intolérance au fructose

Roaccutan contient du sorbitol. Aussi les patients présentant une intolérance au fructose (rare trouble héréditaire) ne doivent-ils pas prendre ce médicament.

Patients à haut risque

En cas de diabète, de surpoids, d'alcoolisme ou de trouble du métabolisme lipidique chez des patients sous traitement par Roaccutan, des contrôles plus fréquents des lipides sériques et/ou de la glycémie peuvent être nécessaires. Il a été fait état de valeurs accrues de la glycémie à jeun, et de nouveaux cas de diabète ont été diagnostiqués pendant un traitement par l'isotrétinoïne.

Interactions

Un traitement concomitant par Roaccutan et la vitamine A doit être évité, car les symptômes d'une hypervitaminose A pourraient s'en trouver renforcés.

Etant donné que les tétracyclines peuvent elles aussi induire une augmentation de la pression intracrânienne, leur association avec Roaccutan est contre-indiquée (voir sous Contre-indications et sous Mises en garde et précautions).

L'utilisation simultanée de Roaccutan et d'antiacides locaux dotés de propriétés

kératolytiques ou desquamantes doit être évitée en raison d'une possible majoration des irritations locales (voir sous Mises en garde et précautions).

Contraceptifs oraux: voir sous Grossesse/Allaitement.

Grossesse/Allaitement

Grossesse

La grossesse est une contre-indication absolue de tout traitement par Roaccutan (voir sous Contre-indications). Si, malgré toutes les précautions, une grossesse venait à survenir pendant le traitement par Roaccutan ou le mois suivant son arrêt, le risque de malformations extrêmement graves chez le fœtus serait majeur.

Les malformations foetales associées à une exposition à l'isotrétinoïne sont notamment les suivantes: malformations du système nerveux central (hydrocéphalie, malformations du cervelet, microcéphalie), dysmorphie faciale, fente labio-palatine, anomalies du conduit auditif externe (absence du pavillon de l'oreille, rétrécissement ou absence du conduit auditif externe), anomalies oculaires (microphthalmie), malformations cardiovasculaires (cardiopathies conotruncales telles que tétralogie de Fallot, transposition des grands vaisseaux, anomalies septales), anomalies de la thyroïde et des parathyroïdes. De plus, l'incidence des avortements spontanés est accrue.

Si une femme traitée par Roaccutan devient enceinte, le traitement doit être interrompu et la patiente doit consulter un tératologue ou un médecin ayant des notions de tératologie.

Allaitement

L'isotrétinoïne étant très lipophile, son passage dans le lait maternel est très vraisemblable. Roaccutan ne doit donc pas être pris par les femmes qui allaitent.

Contraceptifs oraux

L'effet de progestatifs faiblement dosés peut être réduit par suite d'une interaction avec l'isotrétinoïne.

De ce fait, les progestatifs seuls (sans composante estrogénique) ne doivent pas être utilisés.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Plusieurs cas de diminution de la vision nocturne sont survenus sous traitement par l'isotrétinoïne et ont persisté – dans de rares cas – après l'arrêt du traitement (voir sous Effets indésirables). Etant donné que ces troubles sont parfois survenus brutalement, les patients doivent être mis en garde contre ce problème éventuel qui impose la plus grande prudence en cas de conduite d'un véhicule ou de la commande de machines.

Somnolence, sensation vertigineuse et troubles de la vision ont été signalés dans de très rares cas. En présence de tels effets, les patients doivent avoir pour instruction de ne pas conduire, de ne pas commander de machines et de ne se livrer à aucune autre activité qui pourrait constituer un risque pour eux-mêmes ou pour autrui du fait de ces symptômes.

Effets indésirables

Certains des effets indésirables liés au traitement par l'isotrétinoïne sont dose-dépendants. Les effets indésirables sont normalement réversibles après modification de la dose ou arrêt du traitement, mais certains peuvent persister après la fin du traitement. Les effets indésirables le plus souvent signalés avec l'isotrétinoïne sont les suivants: sécheresse cutanée, sécheresse des muqueuses, notamment des lèvres (cheilite), de la muqueuse nasale (épistaxis) et des yeux (conjonctivite).

Infections

Très rarement (<1/10'000): infection mucocutanée à bactéries Gram positives.

Troubles de la circulation sanguine et lymphatique

Très fréquemment ($\geq 1/10$): anémie, VS des globules rouges élevée, thrombopénie, thrombocytose.

Fréquemment ($\geq 1/100$, $< 1/10$): neutropénie.

Très rarement ($< 1/10'000$): lymphadénopathie.

Troubles du système immunitaire

Rarement ($\geq 1/10'000$, $< 1/1000$): réactions cutanées allergiques, réactions anaphylactiques, hypersensibilité.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très rarement ($< 1/10'000$): diabète sucré, hyperuricémie.

Troubles psychiatriques

Rarement ($\geq 1/10'000$, $< 1/1000$): dépression, aggravation de dépressions existantes, variations de l'humeur, tendance à l'agressivité, anxiété.

Très rarement ($< 1/10'000$): troubles du comportement, troubles psychotiques, idées suicidaires, tentative de suicide, suicide.

Troubles du système nerveux

Fréquemment ($\geq 1/100$, $< 1/10$): céphalées.

Très rarement ($< 1/10'000$): augmentation bénigne de la pression intracrânienne, convulsions, somnolence, vertiges.

Troubles oculaires

Très fréquemment ($\geq 1/10$): blépharite, conjonctivite, sécheresse oculaire, irritation oculaire.

Très rarement ($< 1/10'000$): vision floue, cataracte, daltonisme (diminution de la perception des couleurs), intolérance aux lentilles de contact, opacification de la cornée, diminution de la vision nocturne, kératite, oedème papillaire (signe d'une augmentation bénigne de la pression intracrânienne), photophobie, troubles de la vision.

Troubles de l'oreille et du conduit auditif

Très rarement ($< 1/10'000$): dégradation de l'audition, acouphène (voir sous Mises en garde et précautions).

Troubles vasculaires

Très rarement ($< 1/10'000$): vascularite (par exemple granulomatose de Wegener, vascularite allergique).

Troubles respiratoires

Fréquemment ($\geq 1/100$, $< 1/10$): épistaxis, sécheresse nasale, nasopharyngite.

Très rarement ($< 1/10'000$): bronchospasme (surtout chez les asthmatiques), enrrouement.

Troubles gastro-intestinaux

Très rarement ($< 1/10'000$): colite, iléite, sécheresse du pharynx, hémorragies gastro-intestinales, diarrhée sanglante et inflammation intestinale, nausées et pancréatite (voir sous Mises en garde et précautions).

Troubles hépato-biliaires

Très fréquemment ($\geq 1/10$): élévation des transaminases (voir sous Mises en garde et précautions).

Très rarement ($< 1/10'000$): hépatite.

Troubles cutanés

Très fréquemment ($\geq 1/10$): cheilite, dermatite, sécheresse cutanée, exfoliation localisée, prurit, éruption érythémateuse, fragilité cutanée (risque d'écorchures).

Rarement ($\geq 1/10'000$, $< 1/1000$): alopecie.

Très rarement ($< 1/10'000$): acné fulminans, aggravation de l'acné, érythème (facial), exanthème, altération de la chevelure, hirsutisme, dystrophie unguéale, paronychie,

réaction de photosensibilité, granulome pyogène, hyperpigmentation cutanée, sudation accrue.

Troubles musculo-squelettiques

Très fréquemment ($\geq 1/10$): arthralgie, myalgie, dorso-lombalgies (surtout chez l'adolescent).

Très rarement ($< 1/10'000$): arthrite, calcifications (ligamentaires et tendineuses), soudure précoce des épiphyses, exostoses (hyperostose), diminution de la densité osseuse, tendinite.

Troubles rénaux et urinaires

Très rarement ($< 1/10'000$): glomérulonéphrite.

Troubles généraux et accidents liés au site d'administration

Très rarement ($< 1/10'000$): tissu de granulation (formation accrue), sensation de malaise.

Investigations

Très fréquemment ($\geq 1/10$): hypertriglycéridémie, diminution des lipoprotéines de haute densité (HDL).

Fréquemment ($\geq 1/100$, $< 1/10$): hypercholestérolémie, hyperglycémie, hématurie, protéinurie.

Très rarement ($< 1/10'000$): augmentation du taux sanguin de créatine phosphokinase.

L'incidence des événements indésirables a été calculée sur la base de toutes les données cliniques recueillies chez 824 patients ainsi que des données communiquées après la commercialisation du produit.

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'un surdosage aigu de vitamine A consistent notamment en céphalées sévères, nausées ou vomissements, somnolence, irritabilité et prurit. Les signes et symptômes d'un surdosage accidentel ou délibéré d'isotrétinoïne seraient vraisemblablement identiques. Il faut s'attendre à ce que de tels symptômes soient réversibles et qu'ils régressent sans traitement.

Propriétés/Effets

Code ATC: D10BA01

Mécanisme d'action

L'isotrétinoïne, substance active de Roaccutan, est un stéréo-isomère de synthèse de l'acide tout-trans rétinoïque (trétinoïne).

Le mécanisme d'action de Roaccutan n'a pas été élucidé dans le détail; cependant, il est certain que l'amélioration du tableau clinique de l'acné sévère va de pair avec une réduction dose-dépendante de l'activité des glandes sébacées, associée à une diminution histologiquement démontrée de leur taille. En outre, un effet anti-inflammatoire de l'isotrétinoïne a été constaté au niveau de la peau.

Lors d'acné, une hyperkératinisation du revêtement épithélial des follicules pilo-sébacés entraîne une exfoliation des cornéocytes dans l'orifice pilo-sébacé, ce qui provoque une rétention due à la présence de kératine et à l'accumulation accrue de sébum. Ce processus donne lieu à la formation d'un comédon et, finalement, à des lésions inflammatoires. Roaccutan inhibe la prolifération des cellules des glandes sébacées et semble agir contre l'acné en réprimant la différenciation physiologique. Le sébum est un substrat important pour la croissance de *Propionibacterium acnes*, de sorte qu'une réduction de la production de sébum prévient une colonisation bactérienne de l'orifice pilo-sébacé.

Pharmacocinétique

Etant donné que la cinétique de l'isotrétinoïne et de ses métabolites est linéaire, les concentrations plasmatiques en cours de traitement peuvent être déduites des

valeurs mesurées après la prise d'une dose unique. Cette linéarité indique également que l'isotrétinoïne ne provoque pas l'induction d'enzymes hépatiques métabolisant le médicament.

Absorption

L'absorption de l'isotrétinoïne à partir du tractus gastro-intestinal est variable. La biodisponibilité absolue de l'isotrétinoïne n'a pas été déterminée, étant donné qu'il n'existe pas de forme destinée à l'administration intraveineuse chez l'homme. L'extrapolation des résultats recueillis chez le chien permet toutefois de conclure à une biodisponibilité relativement faible et variable. Chez des patients acnéiques à jeun, l'administration quotidienne de 80 mg d'isotrétinoïne a entraîné à l'état d'équilibre, 2 à 4 heures après la prise, des concentrations sanguines maximales (C_{max}) de 310 ng/ml (extrêmes: 188–473 ng/ml).

Lorsque l'isotrétinoïne est prise avec de la nourriture, la biodisponibilité double par rapport aux valeurs relevées à jeun.

Distribution

L'isotrétinoïne est fortement liée aux protéines, essentiellement à l'albumine ($\geq 99,9\%$). De ce fait, la fraction non liée d'isotrétinoïne (= fraction pharmacologiquement active) est inférieure à 0,1% pour un vaste domaine de concentrations thérapeutiques.

En raison du faible passage de l'isotrétinoïne dans les érythrocytes, les concentrations d'isotrétinoïne dans le plasma correspondent à 1,7 fois environ les concentrations dans le sang.

Le volume de distribution de l'isotrétinoïne n'a pas été déterminé, étant donné qu'il n'existe pas de forme pour administration intraveineuse chez l'homme.

A l'état d'équilibre, les concentrations sanguines d'isotrétinoïne ($C_{min,ss}$) chez des patients avec acné sévère ayant reçu 40 mg deux fois par jour étaient comprises entre 120 et 200 ng/ml.

Chez ces patients, la concentration de 4-oxo-isotrétinoïne, métabolite très important, était plus de deux fois plus élevée que la concentration d'isotrétinoïne.

La distribution de l'isotrétinoïne dans le tissu humain est peu connue. Dans l'épiderme, la concentration d'isotrétinoïne est inférieure de moitié à la concentration sérique.

Métabolisme

Après administration orale d'isotrétinoïne, cinq métabolites importants ont été mis en évidence dans le plasma: la 4-oxo-isotrétinoïne, la trétinoïne (acide tout-trans rétinoïque), l'acide 9-cis rétinoïque, la 4-oxo-trétinoïne et l'acide 4-oxo-9-cis rétinoïque.

De tous ces métabolites, la 4-oxo-isotrétinoïne a témoigné de la concentration plasmatique la plus élevée à l'état d'équilibre, concentration supérieure à la concentration plasmatique de la substance mère. D'autres métabolites, dont des glucuroconjugués, ont certes été mis en évidence, mais n'ont pas tous été entièrement identifiés.

Les métabolites de l'isotrétinoïne ont témoigné d'une activité biologique lors de divers tests in vitro. Aussi l'effet clinique observé chez le patient pourrait-il être dû tant à l'action pharmacologique de l'isotrétinoïne qu'à celle de ses métabolites.

Une étude clinique menée chez 74 patients a montré que l'administration orale de 4-oxo-isotrétinoïne entraîne une baisse significative des valeurs initiales de la sécrétion de sébum et a ainsi confirmé que la 4-oxo-isotrétinoïne contribue notablement à l'action de Roaccutan. L'administration orale de 4-oxo-isotrétinoïne dans cette étude n'a pas eu d'effet sur la concentration endogène d'isotrétinoïne et de trétinoïne, ce qui indique que l'action de la 4-oxo-isotrétinoïne est médiée par la 4-oxo-trétinoïne.

Étant donné que l'isotrétinoïne et la trétinoïne (acide tout-trans rétinoïque) sont transformées l'une en l'autre de manière réversible, le métabolisme de la trétinoïne est étroitement corrélé à celui de l'isotrétinoïne. Des signes de métabolisme présystémique ont été découverts dans le cadre d'une étude clinique conduite chez

10 sujets sains. On estime que 20 à 30% d'une dose d'isotrétinoïne sont métabolisés par isomérisation. Sur la base d'études menées chez le chien, il faut supposer que le métabolisme présystémique joue également un rôle important chez l'homme.

Des études métaboliques in vitro ont montré que plusieurs enzymes du cytochrome P450 interviennent dans la transformation de l'isotrétinoïne en 4-oxo-isotrétinoïne et de la trétinoïne en 4-oxo-trétinoïne. Aucune des différentes isoformes ne semble jouer de rôle prépondérant à cet égard. Compte tenu des multiples implications des enzymes du cytochrome P450, des interactions avec l'isotrétinoïne et ses métabolites ne sont pas à redouter.

Elimination

Après administration orale d'une dose d'isotrétinoïne radiomarquée, des fractions à peu près équivalentes de cette dose ont été retrouvées dans l'urine et les fèces. Après administration orale d'isotrétinoïne, la demi-vie d'élimination terminale du médicament inchangé chez les patients acnéiques est de 19 heures en moyenne.

La demi-vie d'élimination terminale de la 4-oxo-isotrétinoïne est plus longue (29 heures en moyenne).

L'isotrétinoïne est un rétinoïde naturel; les concentrations endogènes de rétinoïde sont atteintes dans les deux semaines suivant la fin du traitement par Roaccutan.

Cinétique pour certains groupes de patients

Etant donné que l'isotrétinoïne est contre-indiquée chez les insuffisants hépatiques, les données relatives à la cinétique de l'isotrétinoïne chez de tels patients sont peu nombreuses. Une insuffisance rénale n'entraîne pas de réduction notable de la clairance plasmatique de l'isotrétinoïne ou de la 4-oxo-isotrétinoïne.

Données précliniques

Mutagenicité

L'isotrétinoïne ne s'est avérée ni mutagène ni cancérogène lors d'études in vitro et in vivo chez l'animal.

Fertilité

Aux doses thérapeutiques, l'isotrétinoïne ne modifie pas le nombre, la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes et son absorption chez l'homme ne compromet pas la formation et le développement de l'embryon.

Tératogénicité

Tout comme d'autres dérivés de la vitamine A, l'isotrétinoïne s'est révélée tératogène et embryotoxique lors de l'expérimentation animale.

Remarques particulières

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention EXP sur le récipient.

Remarques concernant le stockage

Ne pas conserver au-dessus de 25 °C. Conserver le médicament dans son emballage original, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Numéro d'autorisation

45307 (Swissmedic).

Titulaire de l'autorisation

Roche Pharma (Suisse) SA, 4153 Reinach.

Mise à jour de l'information

Mai 2008.

Ce texte a été approuvé par les autorités et sa publication a été officiellement

accordée à la société Documed SA. © Copyright 2008 by Documed SA. Toute utilisation et reproduction sans autorisation est illicite. [27.08.2008]