

ANNEXE I**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT****1. DENOMINATION**

LOCACID, crème

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Trétinoïne 0,05g

Pour 100 g

Excipients à effet notoire :

Chaque gramme de crème contient 0,1 mg de butylhydroxyanisole (E320), 0,1 mg de butylhydroxytoluène (E321), 20 mg d'huile de ricin polyoxyl hydrogénée, 0,5 mg d'acide sorbique et 1,5 mg de parahydroxybenzoate de méthyle (E218).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Crème

4. DONNEES CLINIQUES**4.1 Indications thérapeutiques**

Les différentes formes cliniques d'acné :

- acnés vulgaires : polymorphe ou à prédominance comédonienne, microkystique ;
- autres acnés (éruptions acnéiformes) :
 - acnés médicamenteuses induites par les corticoïdes, barbituriques ... ;
 - acnés professionnelles et de contact par agent comédogène : huiles, hydro-carbures halogénés (acné chlorique);
- maladie de Favre et Racouchot : élastéidose cutanée à kystes et comédons.

Remarque :

en raison de son dosage à 0,05 % et de la nature de son excipient, Locacid crème est adaptée aux acnés situées dans les zones de peau fine et fragile, chez les sujets au teint clair.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie :

Le dosage doit être adapté individuellement en fonction des besoins du patient. Avant l'utilisation, il est nécessaire de procéder à un test de sensibilité sur une petite zone de peau pour vérifier la tolérance au médicament.

En général, une application quotidienne, de préférence le soir, une demi-heure avant le coucher, sur une peau parfaitement sèche (15 minutes après une toilette douce à l'aide d'un lait ou d'un pain dermatologique).

En cas d'irritation intense pendant l'initiation du traitement, appliquer la crème un jour sur deux. Si aucune irritation locale n'est observée, le nombre d'applications peut être augmenté à deux par jour.

Le traitement doit durer entre huit et douze semaines au même dosage.

A l'irritation initiale observée, s'ajoute une augmentation des papules et pustules aux environs de la deuxième semaine. Ceci est dû au développement inflammatoire des microkystes accéléré par le traitement dans un délai spécifique après l'initiation du traitement. Cette éruption n'est pas un effet rebond, une amélioration progressive s'en suit. Cette réaction est normale et confirme l'efficacité du traitement. Tout ajustement de la fréquence des applications doit prendre en compte ce point. Une amélioration est clairement observée à partir de la sixième semaine de traitement.

Après le traitement initial, un traitement d'entretien, de deux à trois applications par semaine, doit être continué pendant plusieurs mois.

L'arrêt du traitement doit être progressif.

Mode d'administration :

Etendre une quantité de crème correspondant à un pois sur les lésions à traiter et masser légèrement jusqu'à pénétration complète.

Se laver les mains après emploi.

4.3 Contre - indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- En cas de dermatite aigüe, y compris la dermatite péri-orale ;
- Pendant la grossesse ;
- Chez les femmes prévoyant une grossesse.

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

- Il est souhaitable que lors des premières applications, un essai soit effectué sur une surface cutanée réduite (touche d'essai).
- Eviter le contact avec les yeux, la bouche, les narines et les muqueuses. Si tel était le cas, il est recommandé d'effectuer un lavage soigneux à l'eau.
- Une prudence particulière s'impose lors d'un traitement simultané avec d'autres préparations surtout avec celles présentant un pouvoir desquamant, telles que :
 - les médicaments à usage topique contenant du soufre, du résorcinol, du peroxyde de benzoyle ou de l'aspirine ;
 - les savons médicaux ou les savons et produits nettoyant pour la peau qui provoquent une desquamation, ou les savons et cosmétiques qui assèchent fortement la peau ;
 - et les produits à forte teneur en alcool, les lotions hémostatiques, les parfums, les eaux de Cologne et les lotions avant ou après rasage.Si avant le traitement par ce médicament, le patient a déjà été traité avec des préparations exfoliantes, il est recommandé d'attendre la guérison des lésions cutanées.

- Les expositions aux radiations du soleil, aux rayons ultraviolets artificiels et aux rayons X provoquent une irritation supplémentaire, il y a donc lieu de les éviter. En présence d'érythème solaire, attendre la disparition de la symptomatologie avant d'entreprendre le traitement. Les catégories de personnes qui sont professionnellement exposées à un effet prolongé de la lumière du soleil, ainsi que les patients qui ont des prédispositions familiales au développement de lésions induites par la lumière du soleil ou qui ont un niveau élevé de photosensibilité doivent particulièrement observer cette recommandation.
- En cas d'irritation intense au niveau de la zone d'application, il est conseillé au patient de diminuer la fréquence d'application voire d'arrêter le traitement pour quelques jours (voir rubrique 4.2).
- Ce produit ne doit pas être appliqué sur les blessures cutanées.
- S'abstenir de lavages trop fréquents, deux fois par jour suffisent. Sécher sans frotter.
- Précaution liée aux excipients :
Ce médicament contient de l'hydroxyanisole butylé (E320) de l'hydroxytoluène butylé (E321) et peut provoquer des réactions cutanées locales (eczéma) ou une irritation des yeux et des muqueuses.
Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des réactions allergiques sévères.
Ce médicament contient de l'acide sorbique ou l'un de ses sels et peut provoquer des réactions cutanées locales (eczéma).
Ce médicament contient du « Parahydroxybenzoate » et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Le traitement long terme et simultané avec des corticoïdes n'est pas conseillé car cela peut favoriser l'apparition de comédons.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

La trétinoïne par voie orale est connue pour être tératogène.

Chez l'animal, les études effectuées pour évaluer la toxicité sur le développement après application topique de trétinoïne démontrent que les effets sont limités à un retard d'ossification qui peut ne pas être un effet direct mais le résultat d'une toxicité maternelle.

Chez l'homme, les données pour la forme topique sont limitées par conséquent l'utilisation topique de trétinoïne est contre-indiquée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de moyens contraceptifs (voir rubrique 4.3).

Les femmes en âge de procréer doivent être averties du risque potentiel pour le fœtus dans le cas d'une découverte d'une grossesse pendant l'utilisation de trétinoïne et doivent être informées de la nécessité d'utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement.

En cas de suspicion de grossesse, un résultat négatif pour le test de grossesse ayant une sensibilité d'au moins 50 mUI / ml pour l'hormone gonadotrophine chorionique (hCG) doit être obtenu dans les 2 semaines avant le traitement.

Allaitement

L'excrétion de trétinoïne dans le lait maternel n'est pas connue.

Un risque pour le nouveau-né et le nourrisson ne pouvant être exclu, Locacid ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'y a pas d'information sur les effets possibles de la trétinoïne sur la fertilité masculine ou féminine.

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

Locacid crème n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

L'efficacité des produits à base de trétinoïne est indissociable de réactions cutanées locales.

Celles-ci apparaissent au cours des premières semaines de traitement sous forme de phénomènes irritatifs caractérisés par un érythème sec, légèrement cuisant, siégeant surtout au niveau de la région péri-buccale et du cou.

Variables en intensité, généralement transitoires, ces réactions sont normales tant qu'elles restent modérées, dans les limites de la tolérance individuelle et susceptibles de céder à une simple réduction de posologie.

Parallèlement, on constate une exacerbation, également passagère, de l'acné.

Aussi faut-il respecter les règles classiques d'utilisation et informer le patient qui comprendra et supportera mieux cette phase.

En cas de réaction trop vive, s'assurer du respect des précautions d'emploi et reconsidérer le problème de la tolérance individuelle.

La fréquence des effets indésirables est définie en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>	
Très fréquent	Erythème, sécheresse, desquamation et brûlures au point d'application, aggravation de l'acné
Fréquence indéterminée	Décoloration de la peau

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 : www.ansm.sante.fr.

4.9 Surdosage

A cause de la faible absorption percutanée de la trétinoïne, des effets systémiques après application topique sont improbables.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques :

Antiacnéique local.

Dans l'état actuel de nos connaissances, la pathogénie de l'acné associe plusieurs facteurs :

- hypersécrétion séborrhéique (sous la dépendance des androgènes) ;
- rétention du sébum, par anomalie de la kératinisation de l'infra-infundibulum du follicule pilo-sébacé, aboutissant à la formation de microkystes et comédons (éléments sémiologiques essentiels) ;
- réaction inflammatoire induite par des germes saprophytes (*Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermis*...) et par certains composants irritants du sébum, se traduisant par l'apparition de papules, pustules et nodules.

Locacid agit sur l'hyperkératose rétentionnelle :

- provoque l'expulsion des comédons ouverts et des microkystes et prévient leur reconstitution,
- accélère l'évolution des papules et des pustules.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les taux de passage percutané de la trétinoïne ou acide rétinoïque, au sein de préparations pour usage local, bien que variables (surface traitée, durée de traitement...), restent faibles aux doses thérapeutiques.

L'acide rétinoïque est rapidement métabolisé (48 h).

5.3 Données de sécurité précliniques

Toxicité pour la reproduction

Les études de reproduction menées chez le rat et le lapin après application topique de trétinoïne ont démontré un manque constant du potentiel tératogène. Cependant une toxicité maternelle systémique et locale liée à la dose a pu être observée dans certaines études, comme en témoignent les retards d'ossification.

Des doses orales supérieures à 1-2 mg/kg chez la souris et le rat et supérieures à 0.7 mg/kg chez le lapin ont induit une toxicité maternelle et une tératogénicité. Les réponses du développement embryofœtal à la trétinoïne par voie orale étaient stade- et dose-dépendantes, ce qui a conduit à des anomalies craniofaciales, des anomalies apparentes du système nerveux central et des anomalies des membres et du système génito-urinaire.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Ethanol à 96 pour cent, macrogol 600, acétate d'alpha-tocophérol, butylhydroxytoluène, butylhydroxyanisole, paraffine liquide, huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée, carbomère (Carbopol 980 NF), acide sorbique, parahydroxybenzoate de méthyle, parfum 7151/1*, trolamine, eau purifiée.

*composition du Parfum 7151/1 : citron éponge, galbanum super, sauge sclarée, ylang, santal mysore, camomille bleue, géranium bourbon.

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Sans objet

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 g en tube (aluminium)

6.6 Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination

Sans objet

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

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE

45, Place Abel Gance
92100 BOULOGNE
FRANCE

8. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

323 729.2 : Tube de 30 g

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

Date de renouvellement : 02/06/2000

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation de la dernière modification : 23/07/2001

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I