

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Neotigason 10 mg gélules

Neotigason 25 mg gélules

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 10 mg ou 25 mg d'acitrétine.

Excipient à effet notoire : Glucose

Neotigason 10 mg contient 16,40 mg de nébulisat de glucose liquide.

Neotigason 25 mg contient 41,00 mg de nébulisat de glucose liquide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

10 mg : gélules brunes-blanches avec l'inscription «10».

25 mg : gélules jaunes-brunes avec l'inscription «25».

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Formes sévères de psoriasis, y compris :

- psoriasis érythrodermique;
- psoriasis pustuleux localisé ou généralisé.
  
- Troubles sévères de la kératinisation tels que :
- ichtyose congénitale;
- pityriasis rubra pilaire;
- maladie de Darier;
- autres troubles de la kératinisation, résistant parfois à d'autres thérapies.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

L'acitrétine ne doit être prescrite que par des médecins expérimentés dans l'utilisation des rétinoïdes systémiques et connaissant le risque de tératogénicité associé à la thérapie par acitrétine. Voir rubrique 4.6.

#### Posologie

Etant donné les différences d'absorption et de vitesse du métabolisme de l'acitrétine, la posologie doit être individualisée. Les propositions suivantes doivent servir de lignes de conduite.

#### Adultes

La dose quotidienne initiale, 25 mg (soit 1 gélule à 25 mg) ou 30 mg (soit 3 gélules à 10 mg) pendant environ 2

à 4 semaines, peut offrir des résultats thérapeutiques satisfaisants.

Le choix de la *posologie d'entretien* doit se fonder sur l'efficacité clinique et le degré de tolérance. En général, la prise d'une dose quotidienne de 25 à 50 mg pendant une période supplémentaire de 6 à 8 semaines offre des résultats thérapeutiques optimaux. Il peut s'avérer nécessaire d'augmenter la posologie dans certains cas jusqu'à un maximum de 75 mg/jour (soit 3 gélules à 25 mg).

La thérapie peut être arrêtée chez les patients dont les lésions de *psoriasis* ont suffisamment régressé. Les récurrences doivent être traitées comme décrit ci-dessus.

Les *troubles de la kératinisation* nécessitent habituellement un traitement d'entretien, mais il faut administrer la plus faible posologie possible. Celle-ci peut être inférieure à 20 mg/jour et ne doit pas dépasser 50 mg/jour.

#### Enfants

Etant donné la possibilité d'effets indésirables sévères associés au traitement à long terme, le risque doit être soigneusement confronté aux avantages thérapeutiques. L'acitrétine ne doit être utilisée qu'en cas d'échec de toutes les autres thérapies.

La dose doit être établie en fonction du poids corporel. La *dose quotidienne* avoisine les 0,5 mg/kg. Des doses plus élevées (allant jusqu'à 1 mg/kg par jour) peuvent s'imposer dans certains cas pendant des périodes limitées, mais seulement jusqu'à un maximum de 35 mg/jour. La *posologie d'entretien* doit rester aussi basse que possible, étant donné le risque d'effets indésirables à long terme.

#### Traitement combiné

Quand l'acitrétine est associée à d'autres types de thérapie, il est parfois possible de réduire la dose du rétinoïde en fonction de la réaction individuelle du patient.

Les traitements topiques classiques peuvent généralement être poursuivis sans perturber l'action de l'acitrétine.

#### **Mode d'administration**

Administration orale.

Les gélules doivent de préférence être prises une fois par jour lors d'un repas, ou avec du lait.

#### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou à d'autres rétinoïdes.

**L'acitrétine est fortement tératogène et ne doit pas être utilisée par les femmes enceintes. La même consigne s'applique aux femmes en âge d'avoir des enfants, à moins qu'elles ne respectent une contraception stricte depuis la quatrième semaine précédant le traitement jusqu'à la fin de la troisième année suivant ce même traitement (voir rubrique 4.6).**

Allaitement.

Insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale sévère.

Elévation chronique anormale du taux sanguin de lipides.

Comme l'acitrétine et les tétracyclines peuvent provoquer une élévation de la pression intracrânienne, leur

utilisation combinée est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

Une augmentation du risque d'hépatite a été signalée suite à l'utilisation combinée de méthotrexate et d'étrétinate. Il en résulte que l'association de méthotrexate et d'acitrétine est également contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante d'acitrétine et de vitamine A ou d'autres rétinoïdes est contre-indiquée du fait du risque d'hypervitaminose A (voir rubrique 4.5).

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### **Effets tératogènes**

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

##### **Neotigason 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

Acitrétine 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 a une forme sévère de psoriasis, y compris :

- psoriasis érythrodermique;
- psoriasis pustuleux localisé ou généralisé.

La patiente a des troubles sévères de la kératinisation tels que :

- ichtyose congénitale;
- pityriasis rubra pilaire;
- maladie de Darier;
- autres troubles de la kératinisation, résistant parfois à d'autres thérapies.

- 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 3 ans 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 risque de grossesse ou si elle pense être enceinte.
- Elle comprend et accepte la nécessité d'effectuer des tests de grossesse réguliers avant le traitement, dans la mesure du possible chaque mois pendant le traitement, et tous les 1 à 3 mois pendant une période de 3 ans à compter de l'arrêt du traitement.
- Elle reconnaît avoir compris les risques et précautions nécessaires associés à l'utilisation de Neotigason.

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 3 ans après l'arrêt du traitement.
- Des résultats négatifs ont été obtenus aux tests de grossesse réalisés avant et pendant le traitement et tous les 1 à 3 mois pendant 3 ans à compter de la fin du traitement. Les dates et résultats des tests de grossesse doivent être tracés.

En cas de grossesse chez une femme traitée par Neotigason, 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 3 ans 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), ou deux méthodes de contraception complémentaires (si leur efficacité dépend de l'utilisatrice/eur). 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 3 ans après l'arrêt du traitement par Neotigason, 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 Neotigason.

#### 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

Des tests de grossesse doivent être réalisés périodiquement tous les 1 à 3 mois pendant 3 ans à compter de la fin du traitement.

### **Restrictions à la prescription et à la délivrance**

Chez les femmes en âge de procréer, la durée de prescription de Neotigason 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 Neotigason doivent avoir lieu le même jour.

Le suivi mensuel permettra de garantir la mise en oeuvre 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.

### **Hommes**

Les données disponibles suggèrent que le niveau d'exposition maternelle à par partir du sperme de patients traités par Neotigason n'est pas suffisant pour être associé aux effets tératogènes de Neotigason. 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 gélules inutilisées à leur pharmacien à la fin du traitement.

Les patients ne doivent pas faire de don de sang au cours du traitement et pendant 3 ans après la fin du traitement par acitrétine en raison du risque potentiel pour les foetus des femmes enceintes transfusées.

### **Documents d'information**

Afin d'aider les prescripteurs, les pharmaciens et les patients à éviter toute exposition foetale à Neotigason, 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 Neotigason, 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.

### **Troubles psychiatriques**

Des cas de dépression, de dépression aggravée, d'anxiété, de changements de l'humeur et de troubles psychotiques ont été rapportés chez des patients traités par des rétinoïdes systémiques dont Neotigason. Une attention particulière est nécessaire chez les patients ayant des antécédents de dépression. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de détecter des signes éventuels de dépression et mettre en oeuvre un traitement approprié si nécessaire.

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

Les données cliniques montrent que de l'étrétinate peut se former en cas d'ingestion concomitante d'acitrétine et d'alcool. L'étrétinate est fortement tératogène et présente une plus longue demi-vie (d'environ 120 jours) que l'acitrétine. Les femmes en âge d'avoir des enfants ne doivent donc pas consommer d'alcool (que ce soit dans des boissons, des aliments ou des médicaments) au cours d'un traitement par acitrétine ni pendant les deux mois qui suivent son arrêt. Il faut également prendre des mesures contraceptives et effectuer des tests de grossesse pendant les trois ans qui suivent la fin du traitement par acitrétine (voir rubriques 4.6 et 5.2).

La fonction hépatique doit être contrôlée avant le début du traitement par acitrétine et pendant celui-ci, à la fréquence d'une fois toutes les 1 à 2 semaines pendant les 2 premiers mois, puis tous les 3 mois. En cas de résultats anormaux, il faut instituer des vérifications hebdomadaires. Si la fonction hépatique ne se normalise pas ou continue à se détériorer, l'acitrétine doit être abandonnée. Dans de tels cas, il est conseillé de poursuivre la surveillance de la fonction hépatique pendant au moins 3 mois (voir rubrique 4.8).

Les taux sériques de cholestérol et de triglycérides (valeurs à jeun) doivent être contrôlés avant le début du traitement, puis pendant celui-ci, à raison d'une première fois au bout d'un mois, puis tous les 3 mois. Le traitement par l'acitrétine doit être interrompu en présence d'une hypertriglycémie non normalisée ou de symptômes de pancréatite.

Une réduction de la vision nocturne a été signalée sous acitrétine. Il faut avertir les patients de ce possible problème et leur enjoindre de se montrer prudents en conduisant un véhicule la nuit. Les problèmes visuels doivent être surveillés attentivement (voir rubrique 4.8).

De rares cas d'hypertension intracrânienne bénigne ont été notifiés. Les patients souffrant de céphalées intenses, de nausées, de vomissements et de troubles visuels doivent arrêter la prise d'acitrétine immédiatement et être envoyés chez un neurologue pour être évalués et soignés (voir rubrique 4.8).

Chez l'adulte, surtout âgé, traité de façon prolongée par acitrétine, des examens adéquats doivent être périodiquement effectués pour détecter d'éventuelles anomalies de l'ossification (voir rubrique 4.8). Si de tels troubles se produisent, la poursuite de la thérapie doit faire l'objet d'une discussion avec le patient, fondée sur une analyse rigoureuse du rapport risques/avantages.

Des cas occasionnels de modifications osseuses ont été notifiés chez des enfants, y compris une fermeture épiphysaire prématurée, une hyperostose squelettique et une calcification extraosseuse après un traitement prolongé par étrétinate ; ces effets peuvent survenir sous acitrétine. Il faut donc étroitement surveiller les paramètres de croissance et le développement osseux des enfants.

Il convient de souligner qu'à l'heure actuelle, on ne connaît pas toutes les conséquences de l'administration à vie d'acitrétine.

La thérapie par rétinoïdes renforce les effets de la lumière UV ; les patients doivent donc éviter l'exposition excessive à la lumière du soleil et l'utilisation sans surveillance des lampes à bronzer. Si nécessaire, il faut utiliser un produit de protection contre le soleil, offrant un facteur de protection élevé d'au moins 15 SPF.

#### Patients à haut risque

Chez les patients qui, présentant un diabète, un alcoolisme, une obésité, des facteurs de risque cardiovasculaire ou un trouble du métabolisme lipidique, sont traités par acitrétine, il faut plus fréquemment surveiller le taux sérique de lipides et/ou la glycémie, ainsi que d'autres indicateurs du risque cardiovasculaire, p. ex. la tension artérielle.

Chez les diabétiques, les rétinoïdes peuvent soit améliorer soit altérer la tolérance au glucose. Il convient donc de vérifier la glycémie plus fréquemment que d'habitude au cours des premières étapes du traitement.

Chez tous les patients à haut risque dont les indicateurs du risque cardiovasculaire ne se normalisent pas ou continuent à se détériorer, il faut envisager une réduction de la dose ou l'abandon de l'acitrétine.

De très rares cas de syndrome de fuite capillaire/syndrome de l'acide rétinoïque ont été rapportés dans le monde entier après commercialisation.

De très rares cas de dermatite exfoliative ont été rapportés dans le monde entier après commercialisation.

#### Teneur en glucose

Contient du glucose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladie héréditaire rare).

#### Teneur en sodium

Neotigason contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium »

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

L'administration concomitante de méthotrexate, de tétracyclines ou de vitamine A et d'autres rétinoïdes avec l'acitrétine est contre-indiquée, voir rubrique 4.3.

Les produits ne contenant que de faibles doses de progestérone (minipilules) peuvent constituer une méthode de contraception inadéquate pendant une thérapie par acitrétine, voir rubrique 4.6. Aucune interaction avec les contraceptifs oraux associant un estrogène et un progestatif n'a été observée.

Dans une étude sur des volontaires en bonne santé, la prise concomitante d'une dose unique d'acitrétine et d'alcool entraînait la formation d'étrétinate, produit hautement tératogène. Comme le mécanisme de ce processus métabolique n'a pas été défini, on ne sait pas avec certitude si des interactions avec d'autres agents sont également possibles. Les femmes en âge d'avoir des enfants ne doivent donc pas consommer d'alcool (que ce soit

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

dans des boissons, des aliments ou des médicaments) au cours d'un traitement par acitrétine ni pendant les deux mois qui suivent son arrêt (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Si l'acitrétine est administrée en concomitance avec de la phénytoïne, il faut garder à l'esprit que l'acitrétine réduit partiellement la liaison de la phénytoïne aux protéines. Les répercussions cliniques de ce phénomène restent inconnues.

Aucune autre interaction entre l'acitrétine et d'autres substances (p. ex. digoxine, cimétidine) n'a été observée jusqu'ici.

Les investigations portant sur l'effet de l'acitrétine sur la liaison aux protéines des anticoagulants de type coumarinique (warfarine) n'ont révélé aucune interaction.

#### **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

##### Femmes en âge d'avoir des enfants / contraception masculine et féminine

L'acitrétine est hautement tératogène. Son utilisation est donc contre-indiquée chez les femmes susceptibles de tomber enceinte pendant le traitement ou dans les trois ans qui suivent son arrêt. Le risque de donner naissance à un enfant malformé est exceptionnellement élevé si l'acitrétine est prise avant ou pendant la grossesse, indépendamment de la durée d'administration ou de la posologie.

L'acitrétine est contre-indiquée chez toutes les femmes en âge d'avoir des enfants, sauf si chacune des conditions suivantes est remplie :

- 1) La patiente souffre d'un trouble sévère de la kératinisation, résistant aux thérapies classiques.
- 2) On peut compter sur sa compréhension et son respect des instructions médicales.
- 3) Elle est capable de prendre les mesures contraceptives stipulées de façon fiable et sans oubli.
- 4) Il est absolument indispensable que toutes les femmes qui doivent suivre un traitement par acitrétine alors qu'elles sont en âge d'avoir des enfants, utilisent une contraception efficace (de préférence par deux méthodes complémentaires), sans interruption, depuis la quatrième semaine précédant le traitement par acitrétine jusqu'à la fin de la troisième année suivant ce même traitement. La patiente doit recevoir pour instruction de contacter immédiatement un médecin en cas de suspicion de grossesse.
- 5) La thérapie ne doit pas commencer avant le deuxième ou troisième jour de la menstruation normale suivante.
- 6) Au début de la thérapie, il faut disposer d'un test de grossesse négatif (test d'une sensibilité minimale de 25 mUI/ml) ne remontant pas à plus de trois jours avant l'administration de la première dose. Pendant la thérapie, il convient d'organiser des tests de grossesse à 28 jours d'intervalle. Il faut obligatoirement disposer d'un test de grossesse négatif datant de moins de 3 jours avant toute prescription lors de ces consultations. Après l'arrêt de la thérapie, les tests de grossesse doivent être effectués à intervalles de 1 à 3 mois pendant les trois ans qui suivent la dernière administration.
- 7) Avant d'instituer la thérapie par acitrétine, le médecin doit fournir aux patientes en âge d'avoir des enfants des renseignements détaillés sur les précautions à prendre, le risque de malformations fœtales très sévères et les éventuelles conséquences d'une grossesse pendant la période de traitement par acitrétine ou dans les trois ans qui suivent son arrêt.
- 8) Les mêmes mesures contraceptives, efficaces et ininterrompues, doivent être appliquées lors de chaque reprise de la thérapie, indépendamment de la durée de la période d'interruption, et être poursuivies pendant les trois années suivantes.
- 9) La survenue d'une grossesse en dépit de ces précautions entraîne un risque élevé de malformation fœtale sévère (p. ex. défauts crânio-faciaux, malformations du cœur et des vaisseaux ou du SNC, anomalies squelettiques et thymiques), ainsi qu'une augmentation de l'incidence des avortements spontanés. Ce risque est particulièrement important pendant le traitement par acitrétine et au cours des deux mois suivants. Pendant les trois ans qui succèdent à l'arrêt de l'acitrétine, le risque est plus faible (particulièrement chez les femmes qui n'ont pas consommé d'alcool), mais il ne peut pas être entièrement exclu du fait de la possible formation d'étrétinate.
- 10) Les femmes en âge d'avoir des enfants ne doivent pas consommer d'alcool (que ce soit dans des boissons, des aliments ou des médicaments) au cours d'un traitement par acitrétine ni pendant les deux mois qui suivent son arrêt (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2).

La meilleure méthode contraceptive est une association hormonale contraceptive ou un dispositif intra-utérin, et il est recommandé d'utiliser en outre un préservatif ou un diaphragme. Les produits ne contenant que de faibles doses de progestérone (minipilules) ne sont pas recommandés en raison d'indices d'une possible perturbation de leur effet contraceptif.

Pour les patients de sexe masculin traités par acitrétine, les données disponibles, fondées sur le degré d'exposition maternelle à partir du sperme et du liquide séminal, laissent entrevoir un risque d'effets tératogènes minime, voire nul.

#### Grossesse

L'acitrétine est contre-indiquée chez la femme enceinte (voir rubrique 4.3).

#### Allaitement

L'acitrétine ne doit pas être administrée aux mères qui allaitent (voir rubrique 4.3).

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

Une réduction de la vision nocturne a été signalée sous acitrétine (voir rubrique 4.8). Il faut avertir les patients de ce risque et leur enjoindre de se montrer prudents en conduisant un véhicule la nuit.

#### **4.8 Effets indésirables**

Des effets indésirables sont observés chez la plupart des patients traités par acitrétine. Toutefois, ils disparaissent habituellement en cas de réduction de la posologie ou d'abandon du médicament. Une aggravation initiale des symptômes de psoriasis s'observe parfois au début de la période de traitement.

Les effets indésirables le plus fréquemment observés sont les symptômes d'hypervitaminose A, p. ex. une sécheresse des lèvres, qu'il est possible de soulager par l'application d'un onguent gras.

Les effets indésirables signalés sous acitrétine dans les essais cliniques ou depuis la mise sur le marché sont énumérés ci-dessous par classe de système d'organes et par fréquence. Leurs fréquences sont définies comme suit :

Très fréquent ( $\geq 1/10$ )

Fréquent ( $\geq 1/100$  ;  $< 1/10$ )

Peu fréquent ( $\geq 1/1000$  ;  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10000$  ;  $< 1/1000$ )

Très rare ( $< 1/10000$ )

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

<b>Infections et infestations</b> Fréquence indéterminée	Vulvo-vaginite à <i>Candida albicans</i>
<b>Affections du système immunitaire</b> Fréquence indéterminée	Hypersensibilité œdème de Quincke Hypersensibilité de type 1

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

<b>Affections du système nerveux</b> Fréquent	Céphalées

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Peu fréquent	Etourdissements
Rare	Neuropathie périphérique
Très rare	Hypertension intracrânienne bénigne (voir rubrique 4.4)
<b>Affections psychiatriques</b> Fréquence indéterminée	Changements de l'humeur Troubles psychotiques
<b>Affections oculaires</b> Très fréquent	Dessèchement et inflammation des muqueuses (p. ex. conjonctivite, xérophtalmie) pouvant provoquer une intolérance aux lentilles de contact
Peu fréquent	Vision brouillée
Très rare	Cécité nocturne (voir rubrique 4.4), kératite ulcéreuse
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b> Fréquence indéterminée	Altération de l'audition, acouphènes
<b>Affections vasculaires</b> Fréquence indéterminée	Bouffées vasomotrices Syndrome de fuite capillaire / syndrome de l'acide rétinoïque
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b> Très fréquent	Dessèchement et inflammation des muqueuses (p. ex. épistaxis et rhinite)
Fréquence indéterminée	Dysphonie
<b>Affections gastro-intestinales</b> Très fréquent	Sécheresse buccale, soif
Fréquent	Stomatite, affections gastro-intestinales (p. ex. douleur abdominale, diarrhée, nausées, vomissements)
Peu fréquent	Gingivite
Fréquence indéterminée	Dysgueusie, hémorragie rectale

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

<b>Affections hépatobiliaires</b> Peu fréquent	Hépatite
Très rare	Ictère
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> Très fréquent	Chéilite, prurit, alopecie, exfoliation cutanée (sur tout le corps, en particulier au niveau des paumes et des plantes de pied)
Fréquent	Fragilité cutanée, peau collante, dermatite, texture anormale

Peu fréquent Fréquence indéterminée	des cheveux, ongles cassants, panaris périunguéal, érythème Rhagades, dermatite bulleuse, réaction de photosensibilité Granulome pyogénique, madarose, urticaire, amincissement de la peau, dermatite exfoliative
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b> Fréquent  Très rare	Arthralgie, myalgie  Douleur osseuse, exostose (le traitement d'entretien peut entraîner l'évolution d'une hyperostose rachidienne préexistante, caractérisée par l'apparition de nouvelles lésions hyperostotiques et une calcification extrasquelettique, comme cela a été observé lors de traitements systémiques prolongés par rétinoïdes) (voir rubrique 4.4)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> Fréquent	Œdème périphérique
<b>Investigations</b> Très fréquent	Tests hépatiques fonctionnels anormaux (élévation transitoire et habituellement réversible des transaminases et des phosphatases alcalines) (voir rubrique 4.4)  Anomalies lipidiques (lors de traitements par doses élevées d'acitrétine, une élévation réversible du taux sérique de triglycérides et de cholestérol a été observée, en particulier chez des patients à haut risque, ainsi que lors de traitements prolongés [voir rubrique 4.4]. Un risque associé d'athérogenèse ne peut être exclu si ces conditions persistent)

Enfants

Des cas occasionnels d'altérations osseuses ont été notifiés chez l'enfant, y compris une fermeture épiphysaire prématurée, une hyperostose squelettique et une calcification extraosseuse après un traitement prolongé par étrétinate ; ces effets peuvent survenir sous acitrétine. Il faut donc étroitement surveiller les paramètres de croissance et le développement osseux des enfants.

Diabétiques

Les rétinoïdes peuvent soit améliorer soit altérer la tolérance au glucose (voir rubrique 4.4).

**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 :

### **Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance:

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

### **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## **4.9 Surdosage**

En cas de surdosage aigu, l'acitrétine doit être abandonnée immédiatement. Les symptômes de surdosage sont identiques à ceux d'une hypervitaminose A aiguë, c'est-à-dire céphalées, vertige, nausées ou vomissements, somnolence, irritabilité et prurit. Il est inutile d'appliquer un traitement spécifique étant donné la faible toxicité aiguë de la préparation.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antipsoriasisiques à utilisation systémique, code ATC : D 05 BB 02

L'acitrétine est un analogue aromatique synthétique de l'acide rétinoïque. Au cours des investigations précliniques du degré de tolérance de l'acitrétine, aucun effet mutagène ou cancérigène pertinent n'a été découvert, ni aucun indice de toxicité hépatique directe. L'acitrétine s'est révélée fortement tératogène chez les animaux. Les essais cliniques ont confirmé que dans le psoriasis et les troubles de la kératinisation, l'acitrétine normalisait la prolifération, la différenciation et la cornification des cellules épidermiques, tandis que les effets indésirables étaient, en général, tolérables. L'effet de l'acitrétine est purement symptomatique ; son mécanisme d'action reste largement méconnu.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

#### Absorption

L'acitrétine atteint sa concentration plasmatique maximale 1 à 4 heures après son ingestion. La biodisponibilité de l'acitrétine administrée par voie orale est meilleure quand le médicament est pris avec de la nourriture. La biodisponibilité d'une dose unique avoisine les 60 %, mais peut varier considérablement d'un patient à l'autre (36 à 95 %).

#### Distribution

L'acitrétine est fortement lipophile et pénètre facilement dans les tissus corporels. La liaison de l'acitrétine aux protéines dépasse les 99 %. Dans les études effectuées chez l'animal, l'acitrétine traversait la barrière placentaire en des quantités suffisantes à l'apparition de malformations fœtales. Du fait de sa nature lipophile, on peut s'attendre à ce que l'acitrétine passe dans le lait maternel en quantités considérables.

#### Métabolisme

L'acitrétine est métabolisée par isomérisation en son isomère 13-cis (cis-acitrétine), par glucuroconjugaison et

par clivage de sa chaîne latérale.

Elimination

Des études portant sur l'administration de doses multiples à des patients âgés de 21 à 70 ans ont révélé une demi-vie d'élimination d'environ 50 heures pour l'acitrétine et 60 heures pour son principal métabolite plasmatique, la cis-acitrétine, qui est également tératogène. En considérant les plus longues demi-vies d'élimination de l'acitrétine (96 heures) et de la cis-acitrétine (123 heures) observées chez ces patients et en supposant une

cinétique linéaire, on peut prédire que plus de 99 % du médicament seront éliminés dans les 36 jours qui suivent l'arrêt d'une thérapie prolongée. Par ailleurs, les concentrations plasmatiques de l'acitrétine et de la cis-acitrétine chutent sous le seuil de sensibilité de la méthode de dosage (< 6 ng/ml) dans les 36 jours qui suivent l'arrêt du traitement. L'acitrétine est entièrement excrétée sous forme de métabolites, en proportions à peu près égales par les reins et la bile.

#### Remarque

Dans une étude sur des volontaires en bonne santé, la prise concomitante d'une dose unique d'acitrétine et d'éthanol entraînait la formation d'étrétinate. Ce phénomène avait déjà été observé *in vitro*. Lors d'investigations récentes, la formation d'étrétinate a également été observée chez certains patients traités par acitrétine. Tant que ce phénomène n'aura pas été totalement expliqué, le comportement pharmacocinétique de l'étrétinate devra être pris en compte. L'étrétinate est fortement tératogène et présente une plus longue demi-vie (d'environ 120 jours) que l'acitrétine (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.6). Des mesures contraceptives doivent donc être prises pendant les trois années qui suivent la fin du traitement par acitrétine.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les études précliniques réalisées avec l'acitrétine n'ont révélé aucun effet mutagène ou carcinogène ni aucun signe d'hépatotoxicité directe. Même à faibles doses, l'acitrétine était tératogène chez l'animal.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu des gélules

Nébulisat de glucose liquide  
Ascorbate sodique  
Cellulose microcristalline  
Gélatine

#### Gélule

Gélatine  
Oxyde de fer noir (E172)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Oxyde de fer rouge (E172)  
Dioxyde de titane (E171)

#### Encre d'imprimerie

Gomme laque  
Propylène glycol  
Hydroxyde d'ammonium  
Oxyde de fer noir (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.  
A conserver à température ambiante (15 – 25°C).

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées à 30 gélules.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Sans objet.

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

Aurobindo S.A., Av. E.  
Demunter 5 box 8, 1090  
Bruxelles

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

#### BE:

Neotigason 10 mg gélules: BE144706

Neotigason 25 mg gélules: BE144602

#### LU:

Neotigason 10 mg gélules:

2003107909

- 1\*30 gélules ss blis.: 0147999

Neotigason 25 mg gélules:

2003107910

- 1\*30 gélules ss blis.: 0148013

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

22/09/1988 - validité illimitée

### **10. DATE DE MISE A JOUR / APPROBATION DU TEXTE**

Date de mise à jour : 07/2024

Date d'approbation : 12/2024