

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Neotigason 10 mg harde capsules

Neotigason 25 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 10 of 25 mg acitretine.

Hulpstof met bekend effect: Glucose

Neotigason 10 mg bevat 16,40 mg gesproeidroogde glucosestroop.

Neotigason 25 mg bevat 41,00 mg gesproeidroogde glucosestroop.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

10 mg: bruin-witte capsules met het opschrift "10".

25 mg: geelbruine capsules met het opschrift "25".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ernstige vormen van psoriasis waaronder:

- erythrodermische psoriasis;
- lokale of gegeneraliseerde psoriasis pustulosa.

Ernstige keratinisatiestoornissen zoals:

- ichthyosis congenita;
- pityriasis rubra pilaris;
- ziekte van Darier;
- andere keratinisatiestoornissen die resistent kunnen zijn voor andere behandelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Acitretine mag enkel voorgeschreven worden door artsen die ervaring hebben met het gebruik van systemische retinoïden en die zich bewust zijn van het met de acitretinebehandeling verbonden risico op teratogeniciteit. Zie rubriek 4.6.

Dosering

Gezien de wisselende absorptie en metabolisatiesnelheid van acitretine moet de dosering individueel worden aangepast. De volgende aanbevelingen dienen als richtlijnen.

Volwassenen

De *aanvangsdosering* van 25 mg (d.w.z. 1 capsule van 25 mg) of 30 mg (d.w.z. 3 capsules van 10 mg) per dag gedurende 2 tot 4 weken kan bevredigende therapeutische resultaten geven.

De *onderhoudsdosis* moet gebaseerd zijn op klinische doeltreffendheid en tolerantie. In het algemeen treedt er bij een dagdosering van 25-50 mg na een verdere 6 tot 8 weken een optimaal therapeutisch resultaat op.

Het kan in sommige gevallen nodig zijn om de dosis te verhogen tot maximaal 75 mg per dag (d.w.z. 3

capsules van 25 mg).

Bij patiënten met *psoriasis* kan de behandeling gestaakt worden wanneer de letsels voldoende zijn verdwenen. Recidieven moeten behandeld worden zoals hierboven beschreven.

Bij *keratinisatiestoornissen* is een onderhoudsbehandeling meestal nodig, hoewel de laagst mogelijke dosering toegediend moet worden. Dit kan minder dan 20 mg per dag en mag niet meer dan 50 mg per dag bedragen.

Pediatrische patiënten

Wegens het mogelijke risico op ernstige bijwerkingen bij een langdurige behandeling moeten de risico's zorgvuldig worden afgewogen tegen het therapeutische effect. Acitretine mag slechts gebruikt worden als alle andere behandelingen niet adequaat blijken.

De dosering moet worden bepaald in functie van het lichaamsgewicht. De *dagelijkse dosering* is ongeveer 0,5 mg/kg. Hogere doses (tot 1 mg/kg/dag) kunnen in bepaalde gevallen voor een beperkte duur nodig zijn, maar enkel tot maximaal 35 mg/dag. De *onderhoudsdosis* moet zo laag mogelijk worden gehouden, gezien mogelijke bijwerkingen op lange termijn.

Combinatietherapie

Wanneer acitretine wordt gebruikt in combinatie met andere behandelingsvormen, is het mogelijk de acitretinedosering te verlagen, afhankelijk van de individuele respons van de patiënt. Standaard lokale behandelingen kunnen over het algemeen worden voortgezet en interfereren niet met acitretine.

Wijze van toediening

Voor orale toediening.

De capsules moeten bij voorkeur eenmaal daags tijdens de maaltijd of met wat melk worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere retinoïden.

Acitretine is zeer teratogeen en mag niet gebruikt worden door zwangere vrouwen. Dit geldt ook voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd tenzij er strikte anticonceptie wordt gebruikt 4 weken voor, tijdens en gedurende 3 jaar na de behandeling (zie rubriek 4.6).

Borstvoeding.

Ernstige leverinsufficiëntie.

Ernstige nierinsufficiëntie.

Chronisch abnormaal verhoogde lipidenspiegels in het bloed.

Aangezien zowel acitretine als tetracyclines verhoogde intracraniale druk kunnen veroorzaken, is gelijktijdig gebruik gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.5).

Een verhoogd risico op hepatitis werd gemeld bij een gecombineerde behandeling van methotrexaat en etretinaat. Daarom is de combinatie van methotrexaat en acitretine ook gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.5).

De gelijktijdige toediening van acitretine en vitamine A of andere retinoïden is gecontraïndiceerd vanwege het risico op hypervitaminose A (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Teratogene effecten

Neotigason heeft een sterk teratogeen effect bij de mens wat zeer vaak ernstige en levensbedreigende congenitale afwijkingen kan veroorzaken.

Neotigason is strikt gecontra-indiceerd bij:

- zwangere vrouwen,
- vrouwen in de vruchtbare leeftijd, tenzij aan alle volgende voorwaarden van het Programma ter voorkoming van zwangerschap wordt voldaan.

Programma ter voorkoming van zwangerschap

Dit geneesmiddel is TERATOGEEN.

Acitretine is gecontra-indiceerd bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd tenzij aan alle volgende voorwaarden van het Programma ter voorkoming van zwangerschap wordt voldaan:

De patiënte heeft een ernstige vorm van psoriasis waaronder:

- erythrodermische psoriasis;
- lokale of gegeneraliseerde psoriasis pustulosa.

De patiënte heeft ernstige keratinisatiestoornissen zoals:

- ichthyosis congenita;
 - pityriasis rubra pilaris;
 - ziekte van Darier;
 - andere keratinisatiestoornissen die resistent kunnen zijn voor andere behandelingen.
- Een mogelijke zwangerschap moet worden onderzocht bij alle vrouwelijke patiënten.
 - Zij begrijpt het teratogene risico.
 - Zij begrijpt de noodzaak van een strikte maandelijks terugkerende controle.
 - Zij begrijpt de noodzaak van en accepteert effectieve anticonceptie die zonder onderbreking wordt toegepast 1 maand voorafgaand aan de behandeling, tijdens de behandeling en gedurende 3 jaar na beëindiging van de behandeling. Er dient ten minste één zeer effectieve anticonceptiemethode (dat wil zeggen een gebruiker-afhankelijke methode), of twee elkaar aanvullende gebruiker-afhankelijke anticonceptiemethoden te worden toegepast.
 - Wanneer de anticonceptiemethode wordt gekozen, moeten de individuele omstandigheden per geval worden geëvalueerd. Hierbij moet de patiënt worden betrokken om zo haar betrokkenheid en therapietrouw te garanderen.
 - Ook in geval van amenorroe moet zij alle adviezen aangaande anticonceptie opvolgen.
 - Zij is geïnformeerd over en begrijpt de mogelijke consequenties van zwangerschap en de noodzaak om snel een dokter te raadplegen als er risico van zwangerschap bestaat of zij zwanger is.
 - Zij begrijpt de noodzaak van en accepteert het ondergaan van een zwangerschapstest voorafgaand aan en maandelijks tijdens de behandeling en iedere 1-3 maanden gedurende 3 jaar na beëindiging van de behandeling.
 - Zij heeft verklaard dat ze de gevaren en de noodzakelijke voorzorgen samenhangend met het gebruik van acitretine heeft begrepen.

Deze voorwaarden betreffen ook vrouwen die momenteel seksueel niet actief zijn tenzij de voorschrijver duidelijke redenen heeft die er op wijzen dat er geen zwangerschapsrisico bestaat.

De voorschrijver moet zich ervan overtuigen dat:

- De patiënte voldoet aan de eisen van het bovengenoemde Programma ter voorkoming van zwangerschap waaronder een bevestiging dat ze over voldoende begripsvermogen beschikt.
- De patiënte de hierboven vermelde voorwaarden accepteert.
- De patiënte begrijpt dat zij op een consequente en correcte wijze één zeer effectieve anticonceptiemethode (dat wil zeggen een gebruiker onafhankelijke methode), of twee elkaar aanvullende gebruiker afhankelijke anticonceptiemethoden moet gebruiken, gedurende tenminste 1 maand voorafgaand aan de behandeling en dat effectieve anticonceptie voortgezet moet worden tijdens de behandeling en gedurende tenminste 3 jaar na beëindiging van de behandeling.
- De zwangerschapstesten moeten negatief zijn voorafgaand aan en tijdens de behandeling, en 1-3 maanden gedurende 3 jaar na beëindiging van de behandeling. De data en de uitkomsten van de zwangerschapstesten dienen te worden vastgelegd.

Als een zwangerschap voorkomt bij een vrouw die wordt behandeld met acitretine, dan moet de behandeling gestaakt worden. De patiënt moet voor evaluatie en advies worden doorverwezen naar een arts gespecialiseerd in of ervaring met teratologie.

Als een zwangerschap voorkomt na het beëindigen van de behandeling, dan blijft er een risico op ernstige foetale malformaties aanwezig. Dit risico blijft bestaan totdat het middel volledig is geëlimineerd, wat 3 jaar na het beëindigen van de behandeling is.

Anticonceptie

Vrouwelijke patiënten moeten voorzien worden van begrijpelijke informatie over zwangerschapspreventie en ze moeten verwezen worden voor anticonceptie-advies als ze nog geen effectieve anticonceptie toepassen. Als de voorschrijvende arts niet in staat is deze informatie te geven, moet de patiënt worden doorverwezen naar een gespecialiseerde arts.

Bij vrouwen die mogelijk het risico lopen zwanger te raken, is een minimum vereiste dat ze ten minste één zeer effectieve anticonceptiemethode toepassen (dat wil zeggen een gebruiker onafhankelijke methode), of twee elkaar aanvullende gebruiker afhankelijke anticonceptiemethoden. De anticonceptie moet gedurende ten minste 1 maand voor, tijdens en 3 jaar na beëindiging van de behandeling met acitretine worden voortgezet, zelfs bij patiënten met amenorroe.

Wanneer de anticonceptiemethode wordt gekozen, moeten de individuele omstandigheden per geval worden geëvalueerd. Hierbij moet de patiënt worden betrokken om zo haar betrokkenheid en therapietrouw te garanderen.

Zwangerschapstest

In overeenstemming met de lokale praktijk wordt aanbevolen zwangerschapstesten met een minimum gevoeligheid van 25 mIU/ml onder medische supervisie als volgt uit te voeren:

Voorafgaand aan de behandeling

Het wordt aanbevolen om ten minste 1 maand na het starten van de anticonceptie en kort (bij voorkeur enkele dagen) voor de eerste inname onder medische supervisie een zwangerschapstest uit te voeren. Deze test moet zekerheid geven dat de patiënte niet zwanger is wanneer de behandeling met acitretine begint.

Vervolgconsulten

Vervolgconsulten dienen met regelmaat te worden gehouden, bij voorkeur op maandelijks basis. Overeenkomstig de lokale praktijk dient te worden bepaald of een onder medische supervisie herhaalde zwangerschapstest elke maand nodig is waarbij de seksuele activiteit en het recente menstruele verleden (abnormale menstruatie, overgeslagen menstruaties of amenorroe) van de patiënte in aanmerking dienen te worden genomen. Waar geïndiceerd, dient elke volgende zwangerschapstest op de dag van het consult of maximaal drie dagen voorafgaand aan dit bezoek te worden uitgevoerd.

Einde van de behandeling

Vrouwen moeten na het stoppen van de behandeling iedere 1-3 maanden gedurende 3 jaar een zwangerschapstest uitvoeren.

Beperkingen bij het voorschrijven en leveren

Voorschriften met Neotigason voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen bij voorkeur tot 30 dagen beperkt te blijven zodat regelmatige controles kunnen worden uitgevoerd, waaronder zwangerschapstesten en monitoring. Bij voorkeur dient de zwangerschapstest, het voorschrijven en het leveren van Neotigason op dezelfde dag plaats te vinden.

Deze maandelijkse controle zorgt ervoor dat er regelmatig een zwangerschapstest en monitoring plaatsvindt en dat de patiënte niet zwanger is voordat zij een volgende cyclus met geneesmiddelen start.

Mannelijke patiënten

De beschikbare gegevens suggereren dat de mate van maternale blootstelling aan sperma van patiënten die Neotigason gebruiken te klein is om geassocieerd te worden met de teratogene effecten van Neotigason.

Mannelijke patiënten moeten er aan herinnerd worden, dat zij hun medicatie niet aan anderen mogen geven, vooral niet aan vrouwen.

Aanvullende voorzorgen

Patiënten moeten erop gewezen worden dat ze dit geneesmiddel nooit mogen doorgeven aan anderen en dat ze niet gebruikte capsules aan het eind van de behandeling bij de apotheek inleveren.

Patiënten mogen geen bloed geven tijdens de behandeling en gedurende 3 jaar na het stoppen van de behandeling vanwege het potentiële risico voor de foetus van een zwangere vrouw die transfusie krijgt.

Educatiemateriaal

Om de voorschrijvende artsen, apothekers en patiënten te helpen om blootstelling van de foetus aan acitretine te voorkomen, zorgt de registratiehouder voor voorlichtingsmaterialen om de waarschuwingen over de teratogenese van acitretine te benadrukken, om advies te geven over anticonceptie voordat de behandeling begint en om de noodzaak van zwangerschapstesten uit te leggen.

Alle patiënten, zowel mannelijke als vrouwelijke, dienen door de arts volledig geïnformeerd te worden over het teratogene risico en over het strikt naleven van maatregelen ter voorkoming van zwangerschap zoals omschreven in het Programma ter voorkoming van zwangerschap.

Psychische stoornissen

Depressie, verergering van depressie, angst, stemmingswisselingen en psychotische stoornissen zijn gemeld bij met systemische retinoïden behandelde patiënten, waaronder acitretine. Bijzondere aandacht dient te worden besteed aan patiënten met een voorgeschiedenis van depressie. Alle patiënten dienen gecontroleerd te worden op symptomen van depressie en, indien noodzakelijk, verwezen te worden voor een passende therapie.

Signalering van verslechtering van de geestelijke toestand door familie of vrienden kan nuttig zijn.

Klinisch bewijs toont aan dat etretinaat gevormd kan worden bij gelijktijdige inname van acitretine en alcohol. Etretinaat is zeer teratogeen en heeft een langere halfwaardetijd (ongeveer 120 dagen) dan acitretine. Daarom mogen vrouwen in de vruchtbare leeftijd geen alcohol gebruiken (in drank, voedsel of geneesmiddelen) tijdens een behandeling met acitretine en tot 2 maanden na stopzetting van de acitretinebehandeling. Contraceptiemaatregelen en zwangerschapstesten moeten tot 3 jaar na het beëindigen van de acitretinebehandelingen worden genomen (zie rubrieken 4.6 en 5.2).

De leverfunctie moet gecontroleerd worden voor aanvang van de behandeling met acitretine, elke 1 tot 2 weken gedurende de eerste 2 maanden van de behandeling en daarna elke 3 maanden tijdens de behandeling. Indien er afwijkende resultaten zijn, moeten er wekelijkse controles vastgelegd worden. Indien de leverfunctie niet naar het normale bereik terugkeert of verder verslechtert, moet de behandeling met acitretine gestaakt worden. In dergelijke gevallen is het aan te raden de leverfunctie gedurende ten minste 3

maanden te blijven controleren (zie rubriek 4.8).

Het serumcholesterolgehalte en de serumtriglyceriden (nuchtere waarden) moeten gecontroleerd worden voor de behandeling, één maand na de aanvang van de behandeling en daarna elke 3 maanden tijdens de behandeling. De behandeling met acitretine moet worden gestaakt in geval van niet onder controle gebrachte niveaus van hypertriglyceridemie of indien zich symptomen van pancreatitis voordoen.

Verminderd nachtzicht werd gemeld tijdens de acitretinebehandeling. Patiënten moeten gewezen worden op dit mogelijke probleem en ze moeten gewaarschuwd worden om voorzichtig te zijn bij het besturen van een voertuig in het donker. Visusproblemen moeten nauwgezet gecontroleerd worden (zie rubriek 4.8).

Er zijn zeldzame meldingen van benigne intracraniale hypertensie. Patiënten met ernstige hoofdpijn, misselijkheid, braken en gezichtsstoornissen moeten onmiddellijk stoppen met acitretine en neurologisch worden onderzocht en behandeld (zie rubriek 4.8).

Bij volwassenen, vooral ouderen, die een langdurige behandeling met acitretine krijgen, moeten geregeld gepaste onderzoeken uitgevoerd worden in verband met mogelijke ossificatie-afwijkingen (zie rubriek 4.8). Indien zulke stoornissen zich voordoen, moet het voortzetten van de behandeling besproken worden met de patiënt op grond van een zorgvuldige analyse van de mogelijke risico's en voordelen.

Er zijn occasioneel meldingen van botveranderingen bij kinderen, inclusief premature sluiting van de epifyse, skelethyperostose en extra-osseuze calcificatie na een langdurige behandeling met etretinaat. Deze effecten mogen verwacht worden met acitretine. Daarom moeten bij kinderen de groeiparameters en de botontwikkeling nauwlettend worden gevolgd.

Het moet benadrukt worden dat op dit ogenblik nog niet alle gevolgen van levenslange toediening van acitretine bekend zijn.

De effecten van uv-licht worden versterkt door retinoïdebehandeling; daarom moeten patiënten bovenmatige blootstelling aan zonlicht vermijden, evenals het gebruik van zonnelampen zonder toezicht. Waar nodig moet een product tegen zonnebrand gebruikt worden met een hoge beschermingsfactor van ten minste SPF 15.

Hoogrisicopatiënten

Bij patiënten met diabetes, alcoholisme, obesitas, cardiovasculaire risicofactoren of een stoornis van het lipidenmetabolisme die een behandeling krijgen met acitretine, zijn meer controles nodig van de serumwaarden voor lipiden, en/of glykemie en andere cardiovasculaire risico-indicatoren, bv bloeddruk. Bij diabetici kunnen retinoïden de glucosetolerantie zowel verbeteren als verslechteren. Bloedsuikerwaarden moeten daarom vaker dan normaal gecontroleerd worden in het begin van de behandeling. Bij alle hoogrisicopatiënten waar de cardiovasculaire risico-indicatoren er niet in slagen normaal te worden of verder verslechteren, moet een dosisafbouw of stopzetting van acitretine worden overwogen.

Zeer zeldzame gevallen van capillaire leksyndroom / retinoïnezuursyndroom werden gemeld uit de wereldwijde ervaring na het in de handel brengen.

Zeer zeldzame gevallen van dermatitis exfoliativa werden gemeld uit de wereldwijde ervaring na het in de handel brengen.

Glucose-inhoud

Bevat glucose. Patiënten met zeldzame glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Natrium-inhoud

Neotigason bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen "natriumvrij" is

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van methotrexaat, tetracyclines of vitamine A en andere retinoïden met acitretine is gecontraïndiceerd, zie rubriek 4.3.

Laaggedoseerde progesteronpillen (“de minipil”) kunnen een inadequate vorm van anticonceptie zijn tijdens de acitretinebehandeling, zie rubriek 4.6. Interacties met orale contraceptiva met gecombineerde oestrogeen/progesteron werden niet waargenomen.

In een onderzoek met gezonde vrijwilligers leidde de gelijktijdige inname van een eenmalige dosis acitretine en alcohol tot de vorming van etretinaat, wat zeer teratogeen is. Het werkingsmechanisme van dit metabolische proces werd niet gedefinieerd. Het is dus niet duidelijk of er ook andere interactiemiddelen mogelijk zijn. Daarom mogen vrouwen in de vruchtbare leeftijd geen alcohol gebruiken (in drank, voedsel of geneesmiddelen) tijdens een behandeling met acitretine en tot 2 maanden na stopzetting van de acitretinebehandeling (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Indien acitretine gelijktijdig wordt toegediend met fenytoïne, moet men er rekening mee houden dat acitretine de binding van fenytoïne aan proteïnen gedeeltelijk vermindert. De klinische significantie hiervan is nog niet bekend.

Verdere interacties tussen acitretine en andere stoffen (bv. digoxine, cimetidine) werden tot hiertoe nog niet waargenomen.

Er is geen interactie geconstateerd bij onderzoeken naar het effect van acitretine op de proteïnebinding van anticoagulantia van het type coumarine (warfarine).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen/ Contraceptie bij mannen en vrouwen

Acitretine is zeer teratogeen. Het gebruik ervan is gecontraïndiceerd bij vrouwen die zwanger kunnen worden tijdens of binnen 3 jaar na het stopzetten van de behandeling. Het risico om een misvormd kind te baren is bijzonder hoog wanneer acitretine werd genomen voor of tijdens de zwangerschap, ongeacht de duur of de dosering.

Acitretine is gecontraïndiceerd bij elke vruchtbare vrouw tenzij aan elk van de volgende voorwaarden is voldaan:

- 1) De patiënt lijdt aan een ernstige keratinisatiestoornis die resistent blijkt tegen de gebruikelijke behandelingen.

- 2) Ze is in staat de instructies van de arts te begrijpen en ze op te volgen.
- 3) Ze is in staat op betrouwbare wijze en zonder falen de imperatieve richtlijnen van de arts te volgen inzake contraceptie.
- 4) Het is absoluut noodzakelijk dat elke vruchtbare vrouw die een behandeling met acitretine volgt 4 weken voor de aanvang van de behandeling start met een doeltreffende en ononderbroken contraceptiemethode (liefst 2 complementaire methodes) en deze voortzet tijdens de volledige behandelingsduur en daarna nog 3 jaar na de stopzetting van de behandeling. De patiënt moet de instructie krijgen om onmiddellijk een arts te contacteren in geval van een vermoede zwangerschap.
- 5) De behandeling mag niet beginnen voor de tweede of derde dag van de volgende normale menstruele cyclus.
- 6) Bij de aanvang van de behandeling moet er een negatieve zwangerschapstest zijn (minimale gevoeligheid van 25 mIU/ml) tot drie dagen voor de eerste dosis wordt toegediend. Tijdens de behandeling moet er om de 28 dagen een zwangerschapstest uitgevoerd worden. Een negatieve zwangerschapstest die niet ouder is dan 3 dagen is verplicht vooraleer een voorschrift wordt gegeven bij deze bezoeken. Na het stopzetten van de behandeling moet er elke 1 tot 3 maanden een zwangerschapstest worden uitgevoerd en dit voor een periode van 3 jaar nadat de laatste dosis werd toegediend.
- 7) Vooraleer een behandeling met acitretine wordt gestart, moet de arts aan zijn vruchtbare vrouwelijke patiënten gedetailleerde informatie verschaffen over de te nemen voorzorgen, de risico's op zeer ernstige misvormingen van de foetus en de mogelijke gevolgen ingeval een zwangerschap optreedt tijdens de acitretinebehandeling of binnen de 3 jaar na stopzetting van de behandeling.
- 8) Telkens als de behandeling herhaald wordt en ongeacht het tijdsverloop tussen twee opeenvolgende behandelingen, zullen dezelfde doeltreffende en ononderbroken contraceptieve maatregelen moeten genomen worden en voortgezet gedurende 3 jaar na stopzetting van de laatste behandeling.
- 9) Indien er ondanks deze voorzorgen een zwangerschap optreedt, bestaat er een groot risico op ernstige misvormingen van de foetus (bv. craniofaciale defecten, cardiale en vasculaire of CZS-misvormingen, misvormingen van het skelet en de thymus) en komt een spontane abortus vaker voor. Dit risico is vooral van toepassing tijdens de behandeling met acitretine en 2 maanden na de behandeling. Tot 3 jaar na het stopzetten van acitretine is het risico lager (vooral bij vrouwen die geen alcohol gebruikt hebben) maar het kan niet volledig uitgesloten worden vanwege mogelijke vorming van etretinaat.
- 10) Vrouwen in de vruchtbare leeftijd mogen geen alcohol gebruiken (in drank, voedsel of geneesmiddelen) tijdens een behandeling met acitretine en tot 2 maanden na stopzetting van de acitretinebehandeling (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.2).

De primaire contraceptieve methode is een gecombineerd hormonaal anticonceptiemiddel of een intra-uterien middel en het is aanbevolen om daarnaast een condoom of een diafragma (kapje) te gebruiken. Door mogelijke interactie met de contraceptieve werking van preparaten die zeer lage doses progesteron bevatten ("de minipil") worden deze niet aanbevolen.

Bij mannelijke patiënten die behandeld werden met acitretine, tonen de beschikbare gegevens, gebaseerd op de maternale blootstelling van het zaad en zaadvocht, een minimaal risico op teratogene effecten.

Zwangerschap

Acitretine is gecontraïndiceerd bij zwangere vrouwen (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Acitretine mag niet toegediend worden aan moeders die borstvoeding geven (zie rubriek 4.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Verminderd nachtzicht werd gerapporteerd bij een acitretinebehandeling (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gewezen worden op dit mogelijke probleem en ze moeten gewaarschuwd worden om voorzichtig te zijn bij het besturen of het bedienen van een voertuig in het donker.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen manifesteren zich bij de meeste patiënten die acitretine krijgen. Deze verdwijnen echter meestal wanneer de dosering wordt verlaagd of stopgezet. De symptomen van psoriasis kunnen soms initieel verergeren bij de aanvang van de behandeling.

De meest frequente bijwerkingen die werden geobserveerd zijn symptomen van hypervitaminose A, bv. droge lippen, wat verlicht kan worden door het aanbrengen van een vette zalf.

Bijwerkingen gemeld voor acitretine in klinische onderzoeken of na het in de handel brengen staan hieronder vermeld volgens systeemorgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10000$ tot $< 1/1000$)

Zeer zelden ($< 1/10000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Infecties en parasitaire aandoeningen Frequentie niet bekend	Vulvovaginitis vanwege <i>Candida albicans</i>
Immuunsysteemaandoeningen Frequentie niet bekend	Overgevoeligheid Angio-oedeem Type 1 overgevoeligheid
Zenuwstelselaandoeningen Vaak Soms Zelden Zeer zelden	Hoofdpijn Duizeligheid Perifere neuropathie Benigne intracraniale hypertensie (zie rubriek 4.4)
Psychische stoornissen Frequentie niet bekend	Veranderde stemming Psychotische stoornis
Oogaandoeningen Zeer vaak Soms Zeer zelden	Uitdroging en ontsteking van de slijmvliezen (bv. conjunctivitis, xeroftalmie), wat kan leiden tot intolerantie voor contactlenzen Wazig zien Nachtblindheid (zie rubriek 4.4), ulceratieve keratitis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen Frequentie niet bekend	Gehoorstoorissen, tinnitus
Bloedvataandoeningen Frequentie niet bekend	Opvliegers Capillaire leksyndroom / retinoïnezuursyndroom

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinumaandoeningen Zeer vaak Niet bekend	Uitdroging van en ontsteking van slijmvliezen (vb. epistaxis en rhinitis) Dysfonie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en	

<p>mediastinumaandoeningen Zeer vaak</p>	<p>Uitdroging en ontsteking van de slijmvliezen (bv epistaxis en rinitis)</p>
<p>Maagdarmstelselaandoeningen Zeer vaak Vaak Soms Frequentie niet bekend</p>	<p>Droge mond, dorst Stomatitis, maagdarmstelselaandoeningen (bv. buikpijn, diarree, misselijkheid, braken) Gingivitis Dysgeusie, rectale bloeding</p>
<p>Lever- en galaandoeningen Soms Zeer zelden</p>	<p>Hepatitis Geelzucht</p>
<p>Huid- en onderhuidaandoeningen Zeer vaak Vaak Soms Frequentie niet bekend</p>	<p>Cheilitis, pruritus, alopecie, huidexfoliatie (over het hele lichaam, vooral op de handpalmen en voetzolen) Fragiele huid, plakkerige huid, dermatitis, abnormale haartextuur, breekbare nagels, paronychie, erytheem Ragade, bulleuze dermatitis, fotosensibiliteitsreactie Pyogeen granuloom, madarose, netelroos, huidverdunding, dermatitis exfoliativa</p>
<p>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen Vaak Zeer zelden</p>	<p>Gewrichtspijn, myalgie Botpijn, exostose (een onderhoudsbehandeling kan leiden tot een progressie van een bestaande spinale hyperostose, tot nieuwe hyperostoseletsels en tot calcificaties buiten het skelet, zoals werd waargenomen bij langdurige systemische behandeling met retinoïden) (zie rubriek 4.4)</p>
<p>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Vaak</p>	<p>Perifeer oedeem</p>
<p>Onderzoeken Zeer vaak</p>	<p>Abnormale leverfunctietest (meestal reversibele verhoging van transaminasen en alkalinefosfatisen van voorbijgaande aard) (zie rubriek 4.4) Abnormale lipiden (tijdens de behandeling met hoge doses acitretine waren er voorvallen van reversibele verhoging van serumtriglyceride- en serumcholesterolspiegels, vooral bij hoogerisicopatiënten)</p>

en tijdens een langdurige behandeling (zie rubriek 4.4).
Een geassocieerd risico op atherogenese kan niet
uitgesloten worden als deze condities blijven)

Pediatrische patiënten

Er zijn occasioneel meldingen van botveranderingen bij kinderen, inclusief premature sluiting van de epifyse, skelethyperostose en extra-osseuze calcificatie na een langdurige behandeling met etretinaat. Deze effecten mogen verwacht worden met acitretine. Bij kinderen moeten de groeiparameters en de botontwikkeling nauwlettend worden gevolgd.

Diabetici

Retinoïden kunnen de glucosetolerantie ofwel verbeteren ofwel verslechteren (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Bij acute overdosering moet het gebruik van acitretine onmiddellijk worden gestaakt. De symptomen van overdosering zijn identiek aan een acute hypervitaminose A, d.w.z. hoofdpijn, vertigo, misselijkheid of braken, slaperigheid, prikkelbaarheid en jeuk. Een speciale behandeling is niet nodig vanwege de lage acute toxiciteit van het preparaat.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddel tegen psoriasis voor systemisch gebruik, ATC-code: D 05 BB 02

Acitretine is een synthetisch aromatisch analoge structuur van retinoïnezuur. In preklinische onderzoeken naar de tolerantie van acitretine werden er geen relevante mutagene of carcinogene effecten gevonden. Er was ook geen enkel bewijs voor directe levertoxiciteit. Acitretine bleek zeer teratogeen te zijn bij dieren. Klinisch onderzoek heeft bevestigd dat acitretine bij psoriasis en bij keratinisatiestoornissen een normalisatie van de epidermale celproliferatie, differentiatie en verhoorning teweegbrengt in doseringen, waarvan de bijwerkingen in het algemeen verdraagbaar waren. De werking van acitretine is zuiver symptomatisch; het werkingsmechanisme is nog grotendeels onbekend.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De maximale plasmaconcentratie van acitretine wordt 1 tot 4 uur na inname bereikt. De biologische beschikbaarheid van oraal toegediend acitretine wordt bevorderd door het middel tezamen met voedsel in te nemen. De biologische beschikbaarheid van een eenmalige dosis is ongeveer 60 %, maar dit kan sterk variëren van patiënt tot patiënt (36-95%).

Distributie

Acitretine is zeer lipofiel en dringt gemakkelijk door in de lichaamweefsels. Acitretine wordt voor meer dan 99% aan plasma-eiwitten gebonden. Uit dierstudies blijkt dat acitretine de placenta binnendringt in hoeveelheden die voldoende zijn om foetale misvormingen te veroorzaken. Vanwege zijn lipofiele aard kan verondersteld worden dat acitretine overgaat in de moedermelk in aanzienlijke hoeveelheden.

Metabolisme

Acitretine wordt gemetaboliseerd door isomerisatie tot zijn isomeer 13-cis (cis-acitretine), door glucuronidering en door afsplitsing van de zijketen.

Eliminatie

Studies met herhaalde toediening aan patiënten van 21 tot 70 jaar hebben aangetoond dat de eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 50 uur bedraagt voor acitretine en 60 uur voor zijn belangrijkste metaboliet in het plasma, cis-acitretine, dat ook teratogeen is. Op grond van de langste eliminatiehalfwaardetijd van acitretine (96 uur) en van cis-acitretine (123 uur) bij deze patiënten en uitgaande van een lineaire kinetiek, kan worden voorspeld dat meer dan 99 % van dit geneesmiddel binnen 36 dagen na het stopzetten van een langdurige behandeling wordt geëlimineerd. Bovendien dalen de plasmaconcentraties van acitretine en cis-acitretine onder de gevoeligheidsdrempel van de methode (< 6 ng/ml) binnen 36 dagen na de stopzetting van de behandeling. Acitretine wordt volledig uitgescheiden in de vorm van zijn metabolieten, in ongeveer gelijke delen via de nieren en de gal.

Let op

In een onderzoek met gezonde vrijwilligers, leidde de gelijktijdige inname van alcohol met een eenmalige dosis acitretine tot de vorming van etretinaat. Dit werd reeds *in vitro* waargenomen. Recent onderzoek heeft ook aangetoond dat etretinaat wordt gevormd bij sommige patiënten die met acitretine worden behandeld. In afwachting van volledige opheldering van dit fenomeen, moet rekening gehouden worden met het farmacokinetische gedrag van etretinaat. Etretinaat is zeer teratogeen en heeft een langere halfwaardetijd (ongeveer 120 dagen) dan acitretine (zie rubriek 4.4, 4.5 en 4.6). Daarom moeten contraceptieve maatregelen genomen worden gedurende 3 jaar na het stopzetten van de acitretinebehandeling.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er werden geen relevante mutagene of carcinogene effecten waargenomen in preklinische onderzoeken met acitretine, noch waren er tekenen van rechtstreekse hepatotoxiciteit. Zelfs in kleine doses was acitretine teratogeen bij dieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Gesproeidroogde glucosestroop
Natriumascorbaat
Microkristallijne cellulose
Gelatine

Capsulewand

Gelatine
IJzeroxide zwart (E172)
IJzeroxide geel (E172)
IJzeroxide rood (E172)
Titaandioxide (E171)

Drukinkt

Schellak
Propyleenglycol.
Ammoniumhydroxide

IJzeroxide zwart (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
Bewaren bij kamertemperatuur (15 – 25°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC blisterverpakking met 30 harde capsules.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Niet van toepassing.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 box 8, 1090 Brussel

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Neotigason 10 mg harde capsules: BE144706

Neotigason 25 mg harde capsules: BE144602

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

22/09/1988 - onbeperkte geldigheid

10. DATUM VAN HERZIENING / GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening: 07/2024

Datum van goedkeuring: 12/2024