

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alitretinoin Orifarm 10 mg zachte capsules

Alitretinoin Orifarm 30 mg zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke zachte capsule bevat 10 mg alitretinoïne.

Elke zachte capsule bevat 30 mg alitretinoïne.

Hulpstoffen met bekend effect

Sojaboonolie:

Elke zachte capsule van 10 mg bevat 92,94 mg sojaboonolie.

Elke zachte capsule van 30 mg bevat 278,83 mg sojaboonolie.

Sorbitol:

Elke zachte capsule van 10 mg bevat 13,28 mg sorbitol.

Elke zachte capsule van 30 mg bevat 25,55 mg sorbitol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsule.

Alitretinoin Orifarm 10 mg capsules zijn lichtbruine, ovale, zachte gelatinecapsules, 10 mm x 6 mm, en bevatten een gele tot oranje, ondoorzichtige, viskeuze suspensie.

Alitretinoin Orifarm 30 mg capsules zijn gele, ovale, zachte gelatinecapsules, 13 mm x 8 mm, en bevatten een gele tot oranje, ondoorzichtige, viskeuze suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Alitretinoin Orifarm is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen met ernstig chronisch handeczeem dat niet verbetert bij een behandeling met sterke topische corticosteroïden.

Patiënten bij wie het eczeem hoofdzakelijk hyperkeratotische eigenschappen vertoont reageren waarschijnlijk beter op de behandeling dan patiënten bij wie het eczeem zich hoofdzakelijk als pompholyx (vorm van dyshidrotisch eczeem) voordoet (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Alitretinoin Orifarm mag enkel worden voorgeschreven door dermatologen of artsen met ervaring in het gebruik van systemische retinoïden die volledig op de hoogte zijn van de risico's van een therapie met systemische retinoïden en van de controlevereisten. Voorschriften voor Alitretinoin Orifarm voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten tot een behandeling van 30 dagen beperkt blijven en voor voortzetting van de behandeling is een nieuw voorschrift nodig. Bij voorkeur moet de zwangerschapstest, het voorschrijven en het afleveren van Alitretinoin Orifarm op dezelfde dag plaats vinden. Alitretinoin Orifarm moet binnen de 7 dagen na het uitgeven van het voorschrift worden afgeleverd.

Dosering

De aanbevolen dosering voor alitretinoïne is 10 mg of 30 mg eenmaal per dag.

De aanbevolen startdosering voor alitretinoïne is 30 mg eenmaal per dag. Een verlaging van de dosering naar 10 mg eenmaal daags kan worden overwogen voor patiënten die onaanvaardbare bijwerkingen hebben met de dosis van 30 mg. In onderzoeken naar dagelijkse doseringen van 10 mg en 30 mg verdween de ziekte bij beide doses. De dosis van 30 mg leverde een snellere respons en een hoger responspercentage op. De dagelijkse dosering van 10 mg ging met minder ongewenste voorvallen gepaard (zie rubriek 5.1).

Duur van de behandeling

Afhankelijk van de respons kan een behandelingskuur met alitretinoïne gedurende 12 tot 24 weken worden gegeven. Het stopzetten van de behandeling wordt aanbevolen bij patiënten bij wie de handen eerder dan bij 24 weken eczeemvrij of bijna eczeemvrij zijn geworden (zie rubriek 5.1). Voor patiënten bij wie na een eerste continue behandeling van 12 weken de aandoening nog steeds ernstig is, moet stopzetten van de behandeling ook worden overwogen.

Herbehandeling

In geval van een recidief kunnen patiënten baat hebben bij verdere behandelingskuren met alitretinoïne (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

De capsules moeten eenmaal per dag bij een hoofdmaaltijd worden ingenomen, bij voorkeur iedere dag op hetzelfde tijdstip (zie rubriek 5.2).

Alitretinoin Orifarm mag niet worden voorgeschreven aan patiënten bij wie het eczeem voldoende kan worden behandeld met een standaardbehandeling, zoals huidbescherming, vermijden van allergenen en irriterende stoffen, en behandeling met sterke topische corticosteroiden.

Pediatrische patiënten

Alitretinoïne wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten jonger dan 18 jaar.

Nierinsufficiëntie

Alitretinoïne is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of met een nierziekte in het laatste stadium (zie rubriek 4.3).

Alitretinoïne wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met matige nierinsufficiëntie aangezien er onvoldoende gegevens zijn (zie rubriek 5.2).

Er is geen verandering van de dosering of van de doseringsfrequentie noodzakelijk bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Alitretinoïne is gecontra-indiceerd bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Ouderen

Er is geen verandering van de dosering of doseringsfrequentie nodig bij patiënten die ouder zijn dan 65 jaar (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Zwangerschap is een absolute contra-indicatie bij de behandeling met alitretinoïne (zie rubriek 4.6).

Alitretinoïne is gecontra-indiceerd bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd tenzij aan alle voorwaarden van het Programma ter voorkoming van zwangerschap wordt voldaan (zie rubriek 4.4).

Alitretinoin Orifarm bevat sojaolie. Patiënten die allergisch zijn voor pinda of soja mogen dit geneesmiddel niet innemen.

Alitretinoïne is gecontra-indiceerd bij moeders die borstvoeding geven.

Alitretinoïne is ook gecontra-indiceerd bij patiënten

- met leverinsufficiëntie
- met ernstige nierinsufficiëntie
- met een niet onder controle gebrachte hypercholesterolemie
- met een niet onder controle gebrachte hypertriglyceridemie
- met een niet onder controle gebrachte hypothyreoïdie
- met hypervitaminose A
- met overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 genoemde hulpstoffen, met name in het geval van een allergie voor pinda of soja
- die gelijktijdig behandeld worden met tetracyclinen (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Teratogene effecten

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

Alitretinoïn Orifarm 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.

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

- Alitretinoïn Orifarm is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen met ernstig chronisch handeczeem dat niet verbetert bij een behandeling met sterke topische corticosteroiden (zie rubriek 4.1 “Therapeutische indicaties”).
- 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 1 maand na beëindiging van de behandeling. Er dient ten minste één zeer effectieve anticonceptiemethode (dat wil zeggen een gebruikersonafhankelijke methode), of twee elkaar aanvullende gebruikersafhankelijke 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 tijdens de behandeling en 1 maand na beëindiging van de behandeling.
- Zij heeft verklaard dat ze de gevaren en de noodzakelijke voorzorgen samenhangend met het gebruik van alitretinoïne heeft begrepen.

Deze voorwaarden betreffen ook vrouwen die momenteel seksueel niet actief zijn, tenzij de voorschrijver duidelijke redenen heeft die erop 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 gebruikersonafhankelijke methode), of twee elkaar

aanvullende gebruikersafhankelijke anticonceptiemethoden moet gebruiken, gedurende ten minste 1 maand voorafgaand aan de behandeling en dat effectieve anticonceptie voortgezet moet worden tijdens de behandeling en gedurende ten minste 1 maand na beëindiging van de behandeling.

- De zwangerschapstesten moeten negatief zijn voorafgaand aan en tijdens de behandeling, en 1 maand 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 alitretinoïne, 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 1 maand 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 minimumvereiste dat ze ten minste één zeer effectieve anticonceptiemethode toepassen (dat wil zeggen een gebruikersonafhankelijke methode), of twee elkaar aanvullende gebruikersafhankelijke anticonceptiemethoden. De anticonceptie moet gedurende ten minste 1 maand voor, tijdens en 1 maand na beëindiging van de behandeling met alitretinoïne 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 alitretinoïne 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, het recente menstruele verleden (abnormale menstruatie, overgeslagen menstruaties of amenorroe) en de anticonceptiemethode 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

1 maand na het beëindigen van de behandeling dient de vrouw een laatste zwangerschapstest te ondergaan.

Beperkingen bij het voorschrijven en leveren

Voorschriften met Alitretinoin Orifarm voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen bij voorkeur beperkt te blijven tot 30 dagen zodat regelmatige controles kunnen worden uitgevoerd, waaronder zwangerschapstesten en monitoring. Bij voorkeur dient de zwangerschapstest, het voorschrijven en het leveren van Alitretinoin Orifarm 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 Alitretinoin Orifarm gebruiken te klein is om geassocieerd te worden met de teratogene effecten van Alitretinoin Orifarm.

Mannelijke patiënten moeten eraan 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 1 maand na het stoppen van de behandeling vanwege het potentiële risico voor de foetus van een zwangere vrouw die transfusie krijgt.

Voorlichtingsmateriaal

Om de voorschrijvende artsen, apothekers en patiënten te helpen om blootstelling van de foetus aan alitretinoïne te voorkomen, zorgt de registratiehouder voor voorlichtingsmaterialen om de waarschuwingen over de teratogeniteit van alitretinoïne 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, verergerde depressie, angst, agressieve neigingen, stemmingsveranderingen, psychotische symptomen en zeer zelden zelfmoordgedachte, zelfmoordpogingen en zelfmoord, zijn gemeld bij met alitretinoïne behandelde patiënten (zie rubriek 4.8). 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. Stoppen van de behandeling kan echter onvoldoende zijn om de symptomen te verminderen en daarom kan een verdere psychiatrische of psychologische evaluatie nodig zijn. Signalering van verslechtering van de geestelijke toestand door familie of vrienden kan nuttig zijn.

Uv-licht

De effecten van uv-licht worden versterkt door een behandeling met retinoïden. Daarom moeten patiënten overmatige blootstelling aan zonlicht en het gebruik van zonlichtlampen zonder toezicht vermijden. Zo nodig moet een zonnebrandmiddel met een hoge beschermingsfactor van ten minste SPF 15 gebruikt worden.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Patiënten die een droge huid of droge lippen hebben, moet aangeraden worden een vochtinbrengende zalf of crème en lippenbalsem te gebruiken.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Behandeling met andere systemische retinoïden is in verband gebracht met botafwijkingen waaronder vroegtijdige sluiting van de epifysen, hyperostose en calcificatie van pezen en ligamenten. Myalgie, artralgie en verhoogde creatinine-fosfokinasewaarden in serum zijn waargenomen bij patiënten onder behandeling met alitretinoïne.

Oogaandoeningen

Behandeling met alitretinoïne is in verband gebracht met droge ogen. Na stopzetting van de behandeling verdwenen de symptomen gewoonlijk. Droge ogen kunnen worden verholpen door het aanbrengen van een verzachtende oogzalf of door behandeling met oogdruppels die kunsttranen bevatten. Intolerantie voor contactlenzen kan voorkomen, waardoor de patiënt gedwongen kan worden tijdens de behandeling een bril te dragen.

Behandeling met systemische retinoïden is in verband gebracht met cornea-opaciteit en keratitis. Verminderd nachtelijk gezicht is ook waargenomen bij patiënten onder behandeling met alitretinoïne. Deze symptomen verdwijnen gewoonlijk na stopzetting van de behandeling. Patiënten met visusstoornissen moeten verwezen worden naar een oogheelkundige. Staken van de behandeling met alitretinoïne kan nodig zijn.

Benigne intracraniale hypertensie

Behandeling met systemische retinoïden, waaronder alitretinoïne, is in verband gebracht met het optreden van een benigne intracraniale hypertensie, soms bij gelijktijdig gebruik van tetracyclinen (zie rubriek 4.3 en rubriek 4.5). Tekenen en symptomen van benigne intracraniale hypertensie omvatten hoofdpijn, misselijkheid en braken, visuele stoornissen en papiloedeem. Patiënten bij wie tekenen van benigne intracraniale hypertensie ontstaan, moeten de behandeling met alitretinoïne onmiddellijk staken.

Lipidenmetabolisme

Alitretinoïne is in verband gebracht met een verhoging van cholesterol- en triglyceridenspiegels in plasma. Cholesterol en triglyceriden in serum (nuchtere waarden) moeten worden gecontroleerd. De toediening van alitretinoïne moet worden stopgezet als de hypertriglyceridemie niet op een aanvaardbaar peil kan worden gehouden.

Pancreatitis

De behandeling met Alitretinoïn Orifarm moet worden gestaakt als zich symptomen van pancreatitis voordoen (zie rubriek 4.8). Triglyceridenspiegels boven 800 mg/dl (9 mmol/l) zijn soms in verband gebracht met acute pancreatitis, wat fataal kan verlopen.

Schildklierfunctie

Wijzigingen in testwaarden van de schildklierfunctie zijn waargenomen bij patiënten onder behandeling met alitretinoïne, meestal in de vorm van een reversibele daling van de waarden van thyroïdstimulerend hormoon (TSH) en T4 [vrij thyroxine].

Lever- en galaandoeningen

Behandeling met andere systemische retinoïden is in verband gebracht met voorbijgaande en reversibele verhoogde levertransaminasewaarden. In geval van een blijvende klinisch relevante verhoging van de transaminasewaarden moet een verlaging van de dosis of het stopzetten van de behandeling overwogen worden.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Systemische retinoïden, waaronder alitretinoïne, zijn in verband gebracht met inflammatoire darmziekte (waaronder ileitis regionalis) bij patiënten zonder voorgeschiedenis van maagdarmsstelselaandoeningen. Als ernstige diarree wordt waargenomen, moet de diagnose van inflammatoire darmziekte in overweging worden genomen, en moet de behandeling met alitretinoïne onmiddellijk worden stopgezet.

Allergische reacties

Zeldzame gevallen van anafylactische reacties zijn gemeld bij systemische retinoïden, soms na eerdere blootstelling aan topische retinoïden. Allergische huidreacties zijn soms gemeld. Ernstige gevallen van allergische vasculitis, vaak met purpura (blauwe plekken en rode vlekken) van de ledematen en extracutane betrokkenheid, zijn gemeld. Ernstige allergische reacties maken een onderbreking van de behandeling en zorgvuldige controle noodzakelijk.

Patiënten met een hoog risico

Bij patiënten met diabetes, obesitas, cardiovasculaire risicofactoren of een stoornis van het lipidenmetabolisme die met alitretinoïne behandeld worden, kan een frequentere controle van de lipidenwaarden en/of bloedglucosewaarden in serum noodzakelijk zijn.

Sorbitol

Elke Alitretinoin Orifarm capsule van 10 mg bevat 13,28 mg sorbitol.

Elke Alitretinoin Orifarm capsule van 30 mg bevat 25,55 mg sorbitol.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interactie

Alitretinoïne wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 (CYP) 2C9, CYP2C8, CYP3A4 en ondergaat isomerisatie.

Gelijktijdige toegediende geneesmiddelen die de farmacokinetiek van alitretinoïne kunnen beïnvloeden

De gelijktijdige toediening met CYP3A4-remmers, zoals ketoconazol, verhoogt de plasmaspiegel van alitretinoïne en daarom moet overwogen worden de dosis tot 10 mg te verlagen. De effecten van andere CYP3A4-remmers zijn niet onderzocht.

Een dosisverlaging tot 10 mg moet overwogen worden wanneer alitretinoïne gelijktijdig wordt toegediend met sterke CYP2C9-remmers (bijvoorbeeld fluconazol, miconazol, oxandrolon) of sterke CYP2C8-remmers (bijvoorbeeld gemfibrozil).

Simvastatine had geen invloed op de farmacokinetiek van alitretinoïne.

Er werden geen farmacokinetische interacties waargenomen als alitretinoïne gelijktijdig werd toegediend met ciclosporine.

Effect van alitretinoïne op de farmacokinetiek van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen

Alitretinoïne kan de blootstelling aan CYP2C8-substraten verhogen, daarom wordt gelijktijdige toediening met amiodaron (een CYP2C8-substraat met een lange halfwaardetijd en een smalle therapeutische breedte) niet aanbevolen. Voorzichtigheid is geboden wanneer alitretinoïne gelijktijdig wordt toegediend met andere geneesmiddelen die substraten zijn voor CYP2C8 (bijvoorbeeld paclitaxel, rosiglitazon, repaglinide).

Bij gelijktijdige toediening met alitretinoïne zijn in de plasmaspiegels van simvastatine en simvastatinezuur dalingen van <25% waargenomen. De effecten op andere soortgelijke geneesmiddelen zijn niet onderzocht.

Alitretinoïne had geen invloed op de farmacokinetiek van ketoconazol of ciclosporine.

Farmacodynamische interacties

Patiënten mogen niet gelijktijdig vitamine A of andere retinoïden innemen vanwege de kans op hypervitaminose A.

Er zijn gevallen van goedaardige intracraniale hypertensie (pseudotumor cerebri) gemeld wanneer retinoïden gelijktijdig met tetracyclinen werden gebruikt. Daarom moet een gelijktijdige behandeling met tetracyclinen worden vermeden (zie rubrieken 4.3 en rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap is een absolute contra-indicatie bij de behandeling met alitretinoïne (zie rubriek 4.3). Als er, ondanks de voorzorgsmaatregelen om een zwangerschap te vermijden, tijdens de behandeling met alitretinoïne of in de maand na stopzetting van de behandeling toch een zwangerschap optreedt, is er een groot risico van een zeer ernstige en ingrijpende misvorming van de foetus.

Alitretinoïne is een retinoïde en daarom sterk teratogeen. De foetale misvormingen die in verband zijn gebracht met blootstelling aan retinoïden omvatten afwijkingen van het centrale zenuwstelsel (hydrocephalus, cerebellaire misvormingen/afwijkingen, microcefalie), faciale dysmorphie, gespleten verhemelte, afwijkingen aan het uitwendige oor (afwezigheid van het uitwendige oor, kleine of afwezige uitwendige gehoorgangen), oogafwijkingen (microftalmie), cardiovasculaire afwijkingen (conotruncale misvormingen zoals tetralogie van Fallot, transpositie van grote vaten, septumdefecten), afwijkingen van de thymus en bijschildklier. Ook is de incidentie van spontane abortus verhoogd.

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

Borstvoeding

Alitretinoïne is zeer lipofiel en daardoor is het zeer waarschijnlijk dat alitretinoïne in de moedermelk terechtkomt. Vanwege het mogelijke risico voor het blootgestelde kind is het gebruik van alitretinoïne gecontra-indiceerd bij moeders die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Kleine hoeveelheden alitretinoïne (boven de endogene niveaus) werden in het sperma van sommige gezonde vrijwilligers waargenomen na inname van 40 mg alitretinoïne en er wordt niet verwacht dat het geneesmiddel in sperma accumuleert. Als een volledige vaginale absorptie wordt verondersteld, dan zouden deze hoeveelheden een verwaarloosbaar effect hebben op de endogene plasmaspiegels van de vrouwelijke partner of van een foetus, en zou het daarom blijkbaar geen risico vormen voor de foetus als de partner zwanger is. Niet-klinische gegevens wijzen erop dat een behandeling met alitretinoïne de mannelijke vruchtbaarheid kan aantasten (zie rubriek 5.3).

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

Verminderd nachtelijk gezicht is gemeld bij patiënten onder behandeling met alitretinoïne en andere retinoïden. Patiënten moeten op dit mogelijke probleem worden gewezen en gewaarschuwd worden om voorzichtig te zijn bij het besturen van een voertuig of bij het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid en werkzaamheid van alitretinoïne bij patiënten met ernstig chronisch handeczeem (CHE) dat niet reageert op een behandeling met sterke topische corticosteroïden is beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken (zie rubriek 5.1)

De meest voorkomende bijwerkingen die bij een behandeling met alitretinoïne zijn waargenomen, zijn hoofdpijn (30 mg: 23,9%; 10 mg: 10,8%), erytheem (30 mg: 5,5%; 10 mg: 1,7%), nausea (30 mg: 5,1%; 10 mg: 2,4%), overmatig blozen (30 mg: 5,9%; 10 mg: 1,6%), en gewijzigde laboratoriumwaarden die bestaan uit verhoogde triglyceridenspiegels (30 mg: 35,4%; 10 mg: 17,0%), verhoogde cholesterol (30 mg: 27,8%; 10 mg: 16,7%), lagere waarden van thyroïdstimulerend hormoon (TSH, 30 mg: 8,4%; 10 mg: 6,0%) en lagere waarden van vrij T4 (30 mg: 10,5%; 10 mg: 2,9%). Deze reversibele bijwerkingen zijn afhankelijk van de dosis en kunnen bijgevolg met een dosisverlaging worden verminderd.

	Ze er vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)	Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)	Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)	Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1 000 gebruikers)	Ze er zelden (komen voor bij minder dan 1 op 10 000 gebruikers)	Niet bekend (kan op basis van de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Anemie, verhoogde ijzerbindingscapaciteit, monocytopenie, verlaagd, hoger aantal trombocyten				
Immuunsysteem aandoeningen						Anafylactische reacties, overgevoeligheden
Endocriene aandoeningen		TSH verlaagd, vrij T4 verlaagd				
Psychische stoornissen				Depressie, verergerde depressie, agressieve neigingen, angst, stemmingswisselingen	Zelfmoord, zelfmoordpoging, zelfmoordgedachte, psychotische stoornis, abnormaal gedrag	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid		Benigne intracraniale hypertensie		

	Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)	Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)	Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)	Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1 000 gebruikers)	Zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op 10 000 gebruikers)	Niet bekend (kan op basis van de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Oogaandoeningen		Conjunctivitis, droge ogen, geïrriteerde ogen	Wazig zien, cataract			Verminderd nachtelijk gezicht
Evenwichts orgaan- en ooraandoeningen		Oorsuizen				
Bloedvataandoeningen		Overmatig blozen, hypertensie		Vasculitis		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Epistaxis			
Maagdarms telselaandoeningen		Nausea, droge mond, braken	Dyspepsie			Inflammatoire darmziekte
Lever- en galaandoeningen		Transaminase verhoogd ¹⁾				
Huid- en onderhuidaandoeningen		Droge huid, droge lippen, cheilitis, eczeem ¹⁾ , dermatitis ¹⁾ , erytheem, alopecia	Pruritus, rash, huidexfoliatie, asteatotisch eczeem	Nagelafwijkingen, fotosensitiviteitsreactie, gewijzigde haartextuur		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel aandoeningen		Artralgie ¹⁾ , myalgie ¹⁾	Exostose (hyperostose), ankyloserende spondylitis			
Algemene aandoeningen		Vermoeidheid				Perifeer oedeem

	Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)	Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)	Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)	Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1 000 gebruikers)	Zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op 10 000 gebruikers)	Niet bekend (kan op basis van de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
n en toedieningsplaatsstoornissen						
Onderzoek	Hypertriglyceridemie, verlaagd HDL, hypercholesterolemie	Verhoogd creatininefosfokinase in het bloed				

¹⁾ De totale incidentie van bijwerkingen lag niet hoger dan die welke bij de overeenstemmende placebogroep zijn waargenomen.

De volgende bijwerkingen zijn niet waargenomen in klinische onderzoeken met alitretinoïne maar wel met andere retinoïden, diabetes mellitus, kleurenblindheid (kleurenziendeficiënties) en intolerantie voor contactlenzen (zie rubriek 4.4).

Wijzigingen in botmineralisatie en extraossale calcificaties zijn in verband gebracht met een behandeling met systemische retinoïden. In klinische onderzoeken met alitretinoïne zijn voorafgaand aan de behandeling (bij aanvang) vaak degeneratieve veranderingen van de wervelkolom en calcificaties van de ligamenten waargenomen bij patiënten met chronisch handeczeem, met een lichte progressie bij een klein aantal patiënten tijdens de behandeling. Deze waarnemingen stemden overeen met de leeftijdsgebonden degeneratieve veranderingen. Beoordelingen van de botdichtheid (DXA) wezen niet op een dosisgebonden effect op de botmineralisatie.

In zeldzame gevallen kan sojaolie ernstige allergische reacties veroorzaken.

Melden 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 het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Alitretinoïne is een derivaat van vitamine A. Alitretinoïne is toegediend in oncologische klinische onderzoeken bij doseringen van meer dan het 10-voudige van de therapeutische dosering die voor chronisch handeczeem wordt gegeven. De bijwerkingen die zijn waargenomen, stemden overeen met een toxiciteit van retinoïden en omvatten ernstige hoofdpijn, diarree, roodheid van het gezicht, hypertriglyceridemie. Deze effecten waren reversibel.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere dermatologische middelen. Agentia voor dermatitis, met uitzondering van corticosteroïden; ATC-code: D11AH04

Werkingsmechanisme

De farmacologische werking van retinoïden kan worden uitgelegd door hun effecten op de celproliferatie, celdifferentiatie, apoptose, angiogenese, keratinisatie, sebumsecretie en immunomodulatie. In tegenstelling tot andere retinoïden, die specifieke agonisten zijn van ofwel RAR- of RXR-receptoren, bindt alitretinoïne aan leden van beide receptorfamilies. Het werkingsmechanisme van alitretinoïne bij chronisch handeczeem is onbekend. Het is aangetoond dat alitretinoïne immunomodulatoire en anti-inflammatoire effecten heeft die relevant zijn voor huidontsteking. Alitretinoïne onderdrukt de productie van chemokinen die betrokken zijn bij de aantrekking van leukocyten naar plaatsen met huidontsteking, vermindert de vermeerdering van T-lymfocyten en antigeenpresenterende cellen en remt het effect op celdifferentiatie. CXCR3-liganden en CCL20-chemokinen, die tot expressie worden gebracht in eczematuze huidaandoeningen, worden door alitretinoïne verminderd in door cytokine gestimuleerde keratinocyten en endotheelcellen van de huid. Bovendien onderdrukt alitretinoïne de expansie van door cytokine geactiveerde subgroepen van leukocyten en antigeenpresenterende cellen.

Bij de mens heeft men slechts een minimaal effect van alitretinoïne op de sebumsecretie waargenomen.

Klinische werkzaamheid

De veiligheid en werkzaamheid van alitretinoïne bij patiënten met ernstig chronisch handeczeem (CHE) dat niet verbetert bij een behandeling met sterke topische corticosteroïden zijn in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, fase 3-onderzoeken beoordeeld, uitgevoerd met het innovator-product.

Het primaire eindpunt in deze onderzoeken was het percentage patiënten dat aan het einde van de behandeling eczeemvrije of bijna eczeemvrije handen bereikte volgens de Physicians Global Assessment (PGA – algemene beoordeling door de arts) (zie Tabel 1). De behandeling duurde 12 tot 24 weken.

Het BAP00089-onderzoek (BACH) werd uitgevoerd in Europa en Canada en omvatte 1.032 patiënten met ernstig CHE die geen of een tijdelijke (aanvankelijk een verbetering en verergering van de ziekte, ondanks een voortgezette behandeling) respons vertoonden op sterke topische corticosteroïden of die intolerant waren voor sterke topische corticosteroïden. Alle fenotypen van CHE werden ingesloten; ongeveer 30% van de patiënten had alleen hyperkeratotische CHE, de meerderheid van de patiënten echter had meerdere fenotypen. In wezen vertoonden alle patiënten tekenen van huidontsteking, waaronder erytheem en/of blaren. Een behandeling met alitretinoïne leidde tot een significant hoger aantal patiënten met eczeemvrije/bijna eczeemvrije handen ten opzichte van placebo. De respons was afhankelijk van de dosis (zie tabel 1).

Secundaire eindpunten omvatten het aantal gedeeltelijke responders (patiënten die ten minste een lichte vorm van de ziekte bereikten), tijd tot respons (het bereiken van eczeemvrije tot bijna eczeemvrije handen), vermindering van de gemodificeerde totale laesiesymptoomscore (mTLSS), “patient global assessment” (PaGA – algemene beoordeling door de patiënt) van de ernst van de aandoening en vermindering van de omvang van de aandoening (zie tabel 1).

Het tweede onderzoek, BAP001346 (HANDEL), werd uitgevoerd in de Verenigde Staten en omvatte 596 proefpersonen met ernstig CHE die geen of een tijdelijke respons (aanvankelijk een verbetering, daarna verergering van de ziekte, ondanks een voortgezette behandeling) vertoonden op sterke topische corticosteroïden of die intolerant waren voor sterke topische corticosteroïden. Proefpersonen

werden als niet-responsief beschouwd als zij ernstig CHE hadden na ten minste 2 weken behandeling met een zeer sterk topische corticosteroïde tijdens een run-in-periode van 16 weken. Alle fenotypen van CHE werden ingesloten.

De secundaire eindpunten omvatten de geschatte mediane tijd tot respons (tijd vanaf de start van de gerandomiseerde onderzoeksbehandeling tot de eerste PGA-beoordeling van eczeemvrij of bijna eczeemvrij), vermindering van de gemodificeerde totale laesiesymptoomscore (mTLSS), “patient global assessment” (PaGA - algemene beoordeling door de patiënt) van de ernst van de aandoening en vermindering van de omvang van de aandoening aan het eind van de behandeling (zie tabel 1).

Tabel 1 Resultaten: Primaire en belangrijke secundaire eindpunten

	BAP00089 (BACH)			BAP01346 (HANDEL)	
Primair eindpunt	10 mg	30 mg	Placebo	30 mg	Placebo
ITT Populatie	N = 418	N = 409	N = 205	N = 298	N = 298
PGA aan het einde van de behandeling n (%)					
Totale respons	115 (27,5 %)	195 (47,7 %)	34 (16,6 %)	118 (39,6 %)	44 (14,8 %)
Eczeemvrij	39 (9,3 %)	90 (22,0 %)	6 (2,9 %)	58 (19,5 %)	14 (4,7 %)
Bijna eczeemvrij	76 (18,2 %)	105 (25,7 %)	28 (13,7 %)	60 (20,1 %)	30 (10,1 %)
Vergelijking met placebo ^a	P = 0,004	P < 0,001	n.v.t.	P < 0,001	n.v.t.
Secundaire eindpunten					
PaGA aan het einde van de behandeling n (%)					
Eczeemvrij of bijna eczeemvrij	101 (24,2 %)	163 (39,9 %)	31 (15,1 %)	117 (39,3 %)	41 (13,8 %)
Vergelijking met placebo ^a	P = 0,013	P < 0,001	n.v.t.	P < 0,001	n.v.t.
Procentuele verandering van mTLSS vanaf de baseline tot aan het einde van de behandeling					
Gemiddelde (STD)	-50,79 (36,13)	-60,80 (38,58)	-37,30 (37,65)	-53,99 (40,16)	-29,86 (37,83)
Mediaan	-56,25	-75,0	-38,68	-67,70	-24,40
Min – Max	-100 – 66,7	-100 – 175	-100 – 72,7	-100 – 60	-100 – 63,6
Vergelijking met placebo ^b	P < 0,001	P < 0,001	n.v.t.	P < 0,001	n.v.t.
Procentuele verandering van omvang van de aandoening vanaf de baseline tot aan het einde van de behandeling					
Gemiddelde (STD)	-40,01 (49,57)	-54,15 (46,89)	-31,93 (45,56)	-46,56 (53,75)	-24,20 (48,21)
Mediaan	-50,0	-75,0	-33,33	-62,50	-18,20
Min – Max	-100 – 200	-100 – 140	-100 – 130	-100 – 166,7	-100 – 140
Vergelijking met placebo ^b	P = 0,016	P < 0,001	n.v.t.	P < 0,001	n.v.t.
Mediane tijd tot respons bij responders aan het eind van de behandeling					
Mediaan (dagen)	115,0	85,0	141	65,0	117,0
Vergelijking met placebo ^c	P = 0,01	P < 0,001	n.v.t.	P < 0,001	n.v.t.
Gedeeltelijk responspercentage (eczeemvrij, bijna eczeemvrij of een lichte vorm van de aandoening)					
N (%)	207 (49,5 %)	254 (62,1 %)	74 (36,1 %)	n.v.t.	n.v.t.

a: Uit de paarsgewijze voor continuïteit gecorrigeerde chikwadraattoetsen versus placebo, gebaseerd

op de verhouding van de responders.

b: Uit de niet-parametrische Kruskal Wallistoets versus placebo, gebaseerd op de gemiddelde verandering vanaf de baseline.

c: Uit de log-ranktoets versus placebo, gebaseerd op de mediane tijd tot respons.

Duur van de behandeling

Een longitudinale dosisresponsanalyse van de fase 3-onderzoeken (BAP00089, BAP001346 en BAP00091-cohort A) liet zien dat, wanneer patiënten eczeemvrije of bijna eczeemvrije handen hadden, er geen relatie was tussen de duur van de behandeling en de waarschijnlijkheid van een recidief. Daarom wordt onderbreking van de therapie aanbevolen bij patiënten die eerder dan bij 24 weken eczeemvrije of bijna eczeemvrije handen hebben gekregen (zie rubriek 4.2). In de centrale klinische onderzoeken kreeg 67% van de patiënten die reageerden op een behandeling met alitretinoïne, geen ernstig eczeem meer binnen 24 weken nadat ze met de behandeling gestopt waren. Deze patiënten zouden daarom geen kandidaten meer geweest zijn voor herbehandeling binnen die periode.

Herbehandeling

In een herbehandelingsonderzoek (BAP00091-cohort A) werd de werkzaamheid en veiligheid van een tweede behandelingskuur bestudeerd bij patiënten die eerder een respons vertoonden op een behandeling in het BAP00089-onderzoek, maar die een recidief kregen. De patiënten kregen op willekeurige wijze dezelfde dosis toegewezen die zij bij hun aanvankelijke behandeling kregen (10 of 30 mg) of placebo in een verhouding van 2:1 (N = 70 alitretinoïne, N = 47 placebo). De resultaten wijzen erop dat patiënten die eerder reageerden op een behandeling met alitretinoïne baat zouden kunnen hebben bij herbehandeling.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Alitretinoïne is een verbinding met een lage oplosbaarheid en een lage permeabiliteit en heeft een lage en variabele biologische beschikbaarheid. Alitretinoïne wordt in nuchtere toestand niet voorspelbaar opgenomen uit het maagdarmkanaal. De systemische blootstelling is aanzienlijk (meer dan tweemaal) verhoogd wanneer alitretinoïne met een vetrijke maaltijd wordt ingenomen.

In-vitro-gegevens uit een gastro-intestinaal systeem wijzen erop dat de hoeveelheid alitretinoïne die beschikbaar is voor absorptie, verschilt met de inname van vet (wanneer alitretinoïne toegediend wordt tijdens een maaltijd met circa 25% vet, is de hoeveelheid ervan die beschikbaar is voor absorptie minder dan wanneer het toegediend wordt tijdens een maaltijd met ongeveer 40% of ongeveer 60% vet). Daarom moet alitretinoïne eenmaal daags toegediend worden tijdens een hoofdmaaltijd, bij voorkeur per dag op hetzelfde tijdstip, teneinde de blootstelling te maximaliseren.

Na toediening van 30 mg alitretinoïne eenmaal daags tijdens een maaltijd die circa 40% vet bevat, is de mediane Tmax 4 uur, de gemiddelde Cmax 177 ng/mL en de gemiddelde AUC(0- τ) 405 ng*uur/mL.

Piekplasmaconcentraties (Cmax) van en blootstelling (AUC) aan alitretinoïne nemen toe met toenemende eenmalige doseringen van 5 tot 150 mg. De AUC-waarden van alitretinoïne nemen evenredig met de dosis toe bij eenmaal daagse doseringen van 10 tot 30 mg. De Cmax van alitretinoïne kan minder dan evenredig toenemen bij een toenemende dosering.

Distributie

Alitretinoïne wordt voor 99,1% gebonden aan plasma-eiwitten. Het distributievolume van alitretinoïne wordt groter geschat dan het extracellulaire volume (> 14 liter), maar minder dan het totale lichaamsvocht.

Biotransformatie

Alitretinoïne wordt door CYP2C9-, CYP2C8- en CYP3A4-iso-enzymen gemetaboliseerd, waarbij 4-oxo-alitretinoïne gevormd wordt. Beide verbindingen ondergaan isomerisatie tot tretinoïne (of isotretinoïne) en de 4-oxo-metabolieten hiervan. Na orale toediening van alitretinoïne is 4-oxo-alitretinoïne de belangrijkste waargenomen actieve circulerende metaboliet met een AUC die voor >

70% bijdraagt aan de AUC van het oorspronkelijke geneesmiddel. De isomeren van alitretinoïne (tretinoïne, isotretinoïne) en van 4-oxo-alitretinoïne (4-oxo-tretinoïne en 4-oxo-isotretinoïne) zijn minder belangrijk en dragen voor $\leq 12\%$ aan de blootstelling van het oorspronkelijke geneesmiddel. 4-oxo-alitretinoïne wordt verder geglucuronideerd en uitgescheiden in de urine.

Er zijn geen consistente tijdsafhankelijke veranderingen (noch inductie, noch accumulatie) in de farmacokinetiek van alitretinoïne of van de gemeten metabolieten ervan.

Eliminatie

Alitretinoïne is een endogeen retinoïde. Alitretinoïneconcentraties nemen binnen 2 tot 3 dagen na stopzetting van de behandeling hun endogene waarden weer aan.

De excretie van een radioactief gelabelde dosis alitretinoïne was volledig, waarbij binnen 14 dagen ongeveer 94% van de dosis teruggevonden werd. Radioactief gelabeld materiaal werd hoofdzakelijk als metabolieten (63%, waarvan $<1\%$ als onveranderd oorspronkelijk geneesmiddel) in de urine uitgescheiden. Een kleinere fractie (ongeveer 30%, waarvan 1% als onveranderd oorspronkelijk geneesmiddel) werd in de feces uitgescheiden. De meest voorkomende excretieverbinding is het glucuronide van 4-oxo-alitretinoïne en neemt 6,5% van de dosis in urine voor zijn rekening.

De eliminatiehalfwaardetijd voor alitretinoïne bedraagt gemiddeld 9 uur, voor 4-oxo-alitretinoïne bedraagt deze 10 uur.

Farmacokinetiek bij speciale populaties

De farmacokinetische eigenschappen van alitretinoïne en de gemeten metabolieten hiervan werden beoordeeld bij speciale patiëntengroepen (obesitas, geslacht, leeftijd en verminderde nierfunctie) in een studie bij 32 proefpersonen met matig tot ernstig CHE die gedurende 12 tot 24 weken alitretinoïne ontvingen. Deze analyses lieten zien:

Obesitas

Een toegenomen lichaamsgewicht of een toegenomen *body mass index* (BMI) heeft geen klinisch significante veranderingen in de blootstelling aan alitretinoïne of 4-oxo-alitretinoïne tot gevolg.

Geslacht

Er zijn geen klinisch significante geslachtsgerelateerde verschillen in de AUC en de C_{max} van alitretinoïne en van 4-oxo-alitretinoïne.

Ouderen

Hoewel de farmacokinetische gegevens bij oudere proefpersonen beperkt zijn (n = 6 ouder dan 60 jaar en n = 3 ouder dan 65 jaar), lijkt er geen verband te zijn tussen toenemende leeftijd en de voor de dosis genormaliseerde AUC of C_{max} van alitretinoïne of 4-oxo-alitretinoïne.

Een longitudinaal dosis-responsmodel uit klinische werkzaamheidsonderzoeken laat zien dat oudere patiënten (n = 126) een eerdere en meer uitgesproken respons op behandeling en minder kans op een recidief hebben. Wel is het waarschijnlijker dat er na 12 tot 16 weken behandeling verhoogde triglyceridenspiegels gevonden worden.

Verminderde nierfunctie

Hoewel farmacokinetische gegevens bij proefpersonen met een matig verminderde nierfunctie niet beschikbaar zijn, wordt de farmacokinetiek van alitretinoïne niet beïnvloed door een licht verminderde nierfunctie. De gemiddelde AUC is 342 (spreiding: 237 - 450) resp. 312 (195 - 576) ng*uur/ml bij personen met een geschatte creatinineklaring van 60 - 90 ml/min (n = 8) resp. ≥ 90 ml/min (n = 23), genormaliseerd op een dosis alitretinoïne van 30 mg. De C_{max} en de AUC(0-tau) van 4-oxo-alitretinoïne kunnen enigszins hoger zijn bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie; dit effect is echter gering ($< 20\%$).

Er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (CrCl < 30 ml/min) of met een nierziekte in het laatste stadium.

Verminderde leverfunctie

Een farmacokinetisch onderzoek werd uitgevoerd bij 8 proefpersonen met levercirrose en een Child-Pugh-klasse A (licht, n = 6) of B (matig, n = 2) en bij 8 gezonde proefpersonen met vergelijkbare kenmerken met betrekking tot geslacht, leeftijd, lengte en gewicht. In dit onderzoek is aangetoond dat er geen klinisch relevante verschillen zijn tussen patiënten met een verminderde leverfunctie en gezonde proefpersonen wat betreft de C_{max} (gemiddelde ± standaarddeviatie [SD]: 101 ± 40 ng/ml versus 144 ± 40 ng/ml, respectievelijk) of de AUC (gemiddelde ± SD: 248 ± 116 ng/ml versus 314 ± 86 ng/ml, respectievelijk) van alitretinoïne. De C_{max} (gemiddelde ± SD: 30 ± 20 ng/ml versus 56 ± 25 ng/ml, respectievelijk) en de AUC (gemiddelde ± SD: 162 ± 82 ng/ml versus 219 ± 49 ng/ml, respectievelijk) van 4-oxo-alitretinoïne zijn lager bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Er zijn geen gegevens beschikbaar van proefpersonen met een ernstig verminderde leverfunctie en een beperkt aantal gegevens van patiënten met een matig verminderde leverfunctie. De kinetiek van alitretinoïne is niet onderzocht bij patiënten jonger dan 18 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Zoals met andere retinoïden was de acute toxiciteit van alitretinoïne bij muizen en ratten beperkt. De LD₅₀ na intraperitoneale toediening was > 4.000 mg/kg na 24 uur en 1.400 mg/kg na 10 dagen. De LD₅₀ bij benadering, na orale toediening bij ratten was 3.000 mg/kg.

Chronische toxiciteit

Alitretinoïne werd getest in lange-termijnonderzoeken tot 9 maanden bij honden en 6 maanden bij ratten. Teken van toxiciteit waren dosisgerelateerd en traden op bij blootstellingen die overeenstemmen met de therapeutische blootstelling bij de mens op basis van AUC. De effecten waren kenmerkend voor retinoïden (overeenstemmend met hypervitaminose A) en waren over het algemeen spontaan reversibel.

Teratogeniteit

Zoals bij andere retinoïden is aangetoond dat alitretinoïne *in vitro* en *in vivo* teratogeen is. Wegens de mogelijke teratogeniteit van alitretinoïne moeten vrouwen in de vruchtbare leeftijd zich strikt aan de maatregelen ter voorkoming van zwangerschap houden tijdens en 1 maand na de behandeling met alitretinoïne (zie rubriek 4.3, rubriek 4.4 en rubriek 4.6).

Vruchtbaarheid

Alitretinoïne is getest in een onderzoek naar de vruchtbaarheid en vroegtijdige embryonale ontwikkeling bij ratten. Er zijn geen effecten waargenomen op de mannelijke of vrouwelijke reproductieparameters bij de hoogst geteste dosis, waarbij vergelijkbare plasmaconcentraties als waargenomen bij de mens werden bereikt.

Zoals met andere retinoïden zijn reversibele effecten op de mannelijke voortplantingsorganen in de vorm van verstoorde spermatogenese en geassocieerde degeneratieve aantasting van de testes waargenomen in dierexperimenteel onderzoek. De veiligheidsmarge bij honden met betrekking tot het “no-effect level” van toxiciteit op de mannelijke voortplantingsorganen bedroeg 1 - 6 voor een dosis van 30 mg voor de mens.

Mutageniteit

Bij *in-vitro*- of *in-vivo*-tests bleek alitretinoïne niet mutageen te zijn.

Carcinogeniteit

Alitretinoïne is getest in 2 jaar durende carcinogeniteitsonderzoeken bij ratten en muizen. Bij hogere doses is retinoïdespecifieke toxiciteit, die verband hield met de dosis, waargenomen maar er is geen mogelijke carcinogeniteit waargenomen.

Fototoxiciteit

Alitretinoïne bleek *in vitro* en *in vivo* fototoxisch te zijn.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule:

Geraffineerde sojaboonolie
Gedeeltelijk gehydrogeneerde sojaboonolie
Gehydrogeneerde plantaardige olie
Glycerolmonostearaat
Triglyceriden met middellange ketens
All-*rac*- α -tocoferol

Omhulsel van de capsule:

Gelatine
Glycerol
Vloeibare sorbitol (niet-kristalliserend) (E420)
Titaniumdioxide (E171)
Gezuiverd water

10 mg capsules:

Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)
Zwart ijzeroxide (E172)

30 mg capsules:

Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/aluminium blisterverpakking.

Verpakkingsgroottes van 30 zachte capsules.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Denemarken

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Alitretinoin Orifarm 10 mg zachte capsules: BE664025

Alitretinoin Orifarm 30 mg zachte capsules: BE664026

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18/03/2025

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 09/2025