

Résumé des Caractéristiques du Produit

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Alitretinoin Orifarm 10 mg capsules molles
Alitretinoin Orifarm 30 mg capsules molles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque capsule molle contient 10 mg d'alitrétinoïne.
Chaque capsule molle contient 30 mg d'alitrétinoïne.

Excipients à effet notoire :

Huile de soja.

Chaque capsule molle dosée à 10 mg contient 92,94 mg d'huile de soja.

Chaque capsule molle dosée à 30 mg contient 278,83 mg d'huile de soja.

Sorbitol.

Chaque capsule molle dosée à 10 mg contient 13,28 mg de sorbitol.

Chaque capsule molle dosée à 30 mg contient 25,55 mg de sorbitol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle

Les capsules d'Alitretinoin Orifarm 10 mg sont des capsules molles de gélatine, ovales, brun clair, mesurant 10 mm × 6 mm et contenant une suspension visqueuse opaque jaune à orange.

Les capsules d'Alitretinoin Orifarm 30 mg sont des capsules molles de gélatine, ovales, jaunes, mesurant 13 mm × 8 mm et contenant une suspension visqueuse opaque jaune à orange.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Alitretinoin Orifarm est indiqué chez l'adulte atteint d'eczéma chronique sévère des mains, ne répondant pas au traitement par des dermocorticoïdes puissants.

Les patients dont l'eczéma est principalement de nature hyperkératosique seront plus susceptibles de répondre au traitement que ceux pour lesquels l'eczéma est principalement dyshidrosique (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Alitretinoin Orifarm doit être uniquement prescrit par des dermatologues ou des médecins ayant une parfaite connaissance des risques liés à l'utilisation des rétinoïdes systémiques et de la surveillance qu'elle impose. Les prescriptions d'Alitretinoin Orifarm à des femmes en âge de procréer doivent se limiter à 30 jours de traitement, et la poursuite du traitement nécessite une nouvelle prescription. Idéalement, le test de grossesse, la prescription et la délivrance d'Alitretinoin Orifarm doivent être réalisés le même jour. La délivrance d'Alitretinoin Orifarm doit avoir lieu dans les 7 jours suivant sa prescription au maximum.

Posologie

La dose recommandée d'alitrétinoïne est de 10 mg ou 30 mg une fois par jour.

La dose de départ recommandée est de 30 mg d'alitrétinoïne en une prise quotidienne. Une diminution de la dose à 10 mg une fois par jour peut être envisagée chez les patients ayant des effets indésirables

non tolérables à la dose de 30 mg. Dans les études ayant évalué les doses quotidiennes de 10 mg et de 30 mg, les deux doses ont permis de faire disparaître la maladie. La dose de 30 mg a été associée à une réponse plus rapide et à un taux de réponse plus élevé. La dose de 10 mg a été associée à une diminution de la fréquence des événements indésirables (voir rubrique 5.1).

Durée du traitement

Une cure d'Alitretinoin Orifarm peut être administrée pendant 12 à 24 semaines, en fonction de la réponse. L'arrêt du traitement est recommandé chez les patients dont les mains sont saines ou quasiment saines avant 24 semaines (voir rubrique 5.1). L'arrêt du traitement doit également être envisagé pour les patients présentant toujours une atteinte sévère après les 12 premières semaines de traitement en continu.

Retraitement

En cas de rechute, les patients peuvent bénéficier de cures supplémentaires d'alitrétinoïne (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

Les capsules doivent être prises au moment d'un repas principal une fois par jour, et de préférence au même moment chaque jour (voir rubrique 5.2).

Alitretinoin Orifarm ne doit pas être prescrit si l'eczéma du patient peut être efficacement contrôlé par les pratiques habituelles incluant la protection de la peau, l'évitement des allergènes et irritants, et l'utilisation de dermocorticoïdes puissants.

Population pédiatrique

L'utilisation d'alitrétinoïne n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

Insuffisance rénale

L'alitrétinoïne est contre-indiquée chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère ou au stade terminal (voir rubrique 4.3)

L'alitrétinoïne n'est pas recommandée chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée en raison du manque de données (voir rubrique 5.2)

Aucune modification de la dose ou de la fréquence d'administration n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (voir rubrique 5.2)

Insuffisance hépatique

L'alitrétinoïne est contre-indiquée chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.3).

Patients âgés

Aucune modification de la dose ou de la fréquence d'administration n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

La grossesse est une contre-indication absolue au traitement par l'alitrétinoïne (voir rubrique 4.6).

L'alitrétinoïne est contre-indiquée chez les femmes en âge de procréer, à moins que toutes les conditions du Programme de prévention de la grossesse ne soient réunies (voir rubrique 4.4).

Alitretinoin Orifarm contient de l'huile de soja. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients allergiques à l'arachides ou au soja.

L'alitrétinoïne est contre-indiquée chez les femmes qui allaitent.

L'alitrétinoïne est également contre-indiquée chez les patients :

- atteints d'insuffisance hépatique ;
- atteints d'insuffisance rénale sévère ;
- atteints d'hypercholestérolémie non contrôlée ;
- atteints d'hypertriglycéridémie non contrôlée ;
- atteints d'hypothyroïdie non contrôlée ;

- atteints d'hypervitaminose A ;
- présentant une hypersensibilité à l'alitrétinoïne, à d'autres rétinoïdes ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, notamment en cas d'allergie à l'arachide ou au soja ;
- recevant un traitement concomitant par tétracyclines (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets tératogènes

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

Alitretinoin Orifarm 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 TERATOGENE.

L'alitrétinoïne est contre-indiquée chez les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du Programme de prévention de la grossesse sont remplies :

- Alitretinoin Orifarm est indiqué chez l'adulte atteint d'eczéma chronique sévère des mains, ne répondant pas au traitement par des dermocorticoïdes puissants (voir rubrique 4.1 « Indications thérapeutiques »).
- 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 1 mois supplémentaire 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, dans la mesure du possible chaque mois pendant, et 1 mois après l'arrêt du traitement.
- Elle reconnaît avoir compris les risques et précautions nécessaires associés à l'utilisation de l'alitrétinoïne.

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 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

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

En cas de grossesse chez une femme traitée par l'alitrétinoïne, 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 1 mois 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 1 mois après l'arrêt du traitement par l'alitrétinoïne, 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 l'alitrétinoïne.

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

Un test de grossesse final doit être réalisé 1 mois après la fin du traitement.

Restrictions à la prescription et à la délivrance

Chez les femmes en âge de procréer, la durée de prescription d'Alitretinoin Orifarm 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 d'Alitretinoin Orifarm doivent avoir lieu le même jour. Le suivi mensuel permettra de garantir la mise en œuvre 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 partir du sperme de patients traités par Alitretinoïn Orifarm n'est pas suffisant pour être associé aux effets tératogènes d'Alitretinoïn Orifarm. 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 capsules 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 1 mois après la fin du traitement par l'alitrétinoïne en raison du risque potentiel pour les fœtus des femmes enceintes transfusées.

Documents d'information

Afin d'aider les prescripteurs, les pharmaciens et les patients à éviter toute exposition fœtale à l'alitrétinoïne, 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 l'alitrétinoïne, 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, dépression aggravée, anxiété, tendance agressive, changements de l'humeur, de symptômes psychotiques et, très rarement, d'idées suicidaires, de tentatives de suicide et de suicides ont été rapportés chez des patients traités par alitrétinoïne (voir rubrique 4.8). Des précautions particulières doivent être prises chez les patients ayant des antécédents de dépression et tous les patients doivent faire l'objet d'un suivi pour détecter des signes éventuels de dépression et mettre en œuvre les mesures thérapeutiques appropriées, le cas échéant.

Cependant, l'arrêt du traitement par l'alitrétinoïne peut ne pas suffire à atténuer les symptômes et une évaluation psychiatrique ou psychologique complémentaire peut s'avérer nécessaire.

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

Rayons UV

Les effets des rayons UV sont accentués avec le traitement par des rétinoïdes. Les patients doivent donc éviter l'exposition intense au soleil et l'utilisation non contrôlée de lampes à rayons UV. Au besoin, il convient d'utiliser une protection solaire à haut coefficient de protection (SPF supérieur ou égal à 15).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Il est nécessaire de conseiller aux patients présentant une sécheresse de la peau et des lèvres d'utiliser une crème hydratante et un baume à lèvres

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Des altérations squelettiques telles que soudure prématurée des épiphyses, hyperostoses et calcifications tendineuses et ligamentaires sont survenues après administration d'autres rétinoïdes systémiques.

Des myalgies, des arthralgies et une élévation du taux de la créatine phosphokinase sérique ont été observées chez des patients traités par l'alitrétinoïne.

Affections oculaires

Le traitement par l'alitrétinoïne a été associé à une sécheresse oculaire. Les symptômes disparaissent généralement après l'arrêt du traitement. La sécheresse oculaire peut être prévenue par l'application

d'une pommade ophtalmique lubrifiante ou de larmes artificielles. Une intolérance au port des lentilles de contact peut survenir et peut nécessiter le port de lunettes par le patient pendant la durée du traitement.

Le traitement par des rétinoïdes systémiques a été associé à des opacités cornéennes et des kératites. Une diminution de la vision nocturne a été observée chez des patients traités avec l'alitrétinoïne. Ces effets disparaissent généralement à l'arrêt du traitement.

Les patients présentant des troubles visuels doivent être adressés à un ophtalmologue. L'arrêt de l'alitrétinoïne peut s'avérer nécessaire.

Hypertension intracrânienne bénigne

Des cas d'hypertension intracrânienne bénigne ont été observés chez des patients traités par des rétinoïdes systémiques, y compris l'alitrétinoïne, dont certains sont survenus lors de l'utilisation concomitante de tétracyclines (voir rubriques 4.3 et 4.5). Les signes et symptômes de l'hypertension intracrânienne bénigne incluent des céphalées, des nausées et des vomissements, des troubles visuels et un œdème papillaire. Les patients qui présentent les signes d'une hypertension intracrânienne bénigne doivent arrêter immédiatement le traitement par l'alitrétinoïne.

Métabolisme lipidique

L'alitrétinoïne a été associée à une élévation des taux plasmatiques de cholestérol et de triglycérides. Les taux de cholestérol et de triglycérides sériques doivent être contrôlés (à jeun). Le traitement par l'alitrétinoïne doit être interrompu lorsqu'une hypertriglycémie ne peut pas être contrôlée à un niveau acceptable.

Pancréatite

Le traitement par Alitretinoin Orifarm doit être interrompu si les symptômes d'une pancréatite apparaissent (voir rubrique 4.8). Des taux de triglycérides supérieurs à 800 mg/dL (ou 9 mmol/L) sont parfois associés à des pancréatites aiguës qui peuvent être fatales.

Fonction thyroïdienne

Des modifications des résultats des tests évaluant la fonction thyroïdienne ont été observées chez les patients traités par l'alitrétinoïne, le plus souvent sous forme de réduction réversible des taux de thyroïdostimuline (TSH) et de T4 (thyroxine libre).

Affections hépatobiliaires

Des élévations transitoires et réversibles des transaminases hépatiques ont été observées en association avec le traitement par d'autres rétinoïdes systémiques. En cas d'élévation significative et persistante des transaminases, une réduction posologique, voire une interruption de l'alitrétinoïne, doivent être envisagées.

Affections gastro-intestinales

Les rétinoïdes systémiques, y compris l'alitrétinoïne ont été associés à des maladies inflammatoires de l'intestin (notamment des iléites régionales) chez des patients sans antécédents de troubles digestifs. En cas de diarrhée sévère, le diagnostic de pathologie intestinale inflammatoire doit être envisagé et le traitement par l'alitrétinoïne doit être immédiatement arrêté.

Réactions allergiques

De rares cas de réactions anaphylactiques ont été rapportés sous rétinoïdes systémiques, dans certains cas après exposition antérieure à des rétinoïdes topiques. Des réactions allergiques cutanées sont peu fréquentes. Des cas de vascularites allergiques sévères, souvent associées à un purpura (contusion et taches rouges) des extrémités et manifestations extracutanées, ont été rapportés. Les cas de réactions allergiques sévères nécessitent l'arrêt du traitement et une surveillance étroite.

Patients à haut risque

Chez les patients diabétiques, obèses, ou présentant des facteurs de risques cardiovasculaires ou un trouble du métabolisme lipidique et traités par alitrétinoïne, une surveillance plus fréquente des taux sériques de lipides et/ou de la glycémie peut être nécessaire.

Sorbitol

Chaque capsule d'Alitretinoïn Orifarm 10 mg contient 13,28 mg de sorbitol.

Chaque capsule d'Alitretinoïn Orifarm 30 mg contient 25,55 mg de sorbitol.

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

Interactions pharmacocinétiques

L'alitrétinoïne est métabolisée par le cytochrome P450 (CYP) 2C9, CYP2C8, CYP3A4 et subit une isomérisation.

Traitements concomitants susceptibles d'avoir un effet sur la pharmacocinétique de l'alitrétinoïne

L'administration concomitante de l'alitrétinoïne avec des inhibiteurs du CYP3A4 tels que le kétoconazole augmente les concentrations plasmatiques de l'alitrétinoïne. C'est la raison pour laquelle une réduction de la dose à 10 mg doit être envisagée en cas de co-administration. Les effets d'autres inhibiteurs du CYP3A4 n'ont pas été étudiés.

Une réduction de la dose à 10 mg doit être envisagée lors de l'administration concomitante de l'alitrétinoïne avec des puissants inhibiteurs du CYP2C9 (p. ex. fluconazole, miconazole, oxandrolone) ou avec des puissants inhibiteurs du CYP2C8 (p. ex. gemfibrozil).

La pharmacocinétique de l'alitrétinoïne n'a pas été modifiée par la simvastatine.

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée lorsque l'alitrétinoïne était administrée en association avec la ciclosporine.

Effet de l'alitrétinoïne sur la pharmacocinétique des traitements concomitants

L'alitrétinoïne peut augmenter l'exposition aux substrats du CYP2C8. Par conséquent, l'administration concomitante avec l'amiodarone (un substrat du CYP2C8 avec une longue demi-vie et une marge thérapeutique étroite) n'est pas recommandée. L'administration concomitante de l'alitrétinoïne avec d'autres médicaments qui sont des substrats du CYP2C8 (p. ex. paclitaxel, rosiglitazone, répaglinide) doit se faire avec prudence.

Des diminutions inférieures à 25 % des taux plasmatiques de simvastatine et de simvastatine sous forme acide ont été observées lors de l'administration concomitante avec l'alitrétinoïne. Les effets sur d'autres produits similaires n'ont pas été étudiés.

La pharmacocinétique du kétoconazole ou de la ciclosporine n'a pas été modifiée par l'alitrétinoïne.

Interactions pharmacodynamiques

Les patients ne doivent pas prendre de vitamine A ou d'autres rétinoïdes en raison du risque d'hypervitaminose A.

Des cas d'hypertension intracrânienne bénigne (pseudotumeur cérébrale) ont été rapportés avec l'utilisation concomitante de rétinoïdes et de tétracyclines. Par conséquent, le traitement concomitant avec des tétracyclines est contre indiqué (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

La grossesse est une contre-indication absolue au traitement par l'alitrétinoïne (voir rubrique 4.3). La survenue d'une grossesse au cours d'un traitement par l'alitrétinoïne ou dans le mois qui suit son arrêt, en dépit des mesures contraceptives, comporte un risque très élevé de malformations très sévères et graves chez le fœtus.

L'alitrétinoïne est un rétinoïde et donc un puissant tératogène. Les malformations fœtales associées au traitement par des rétinoïdes incluent des anomalies du système nerveux central (hydrocéphalie, malformations ou anomalies cérébelleuses, microcéphalie), des dysmorphies faciales, des fentes palatines, des anomalies de l'oreille externe (absence d'oreille externe, conduit auditif externe petit ou absent), des anomalies oculaires (microphthalmie), des anomalies cardiovasculaires (malformations

conotruncales telles que tétralogie de Fallot, transposition des gros vaisseaux, malformations septales), et des anomalies du thymus et des glandes parathyroïdes. Il existe également une augmentation du risque d'avortement spontané.

En cas de grossesse chez une femme traitée par l'alitrétinoïne, le traitement doit être interrompu et la patiente doit être orientée vers un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie pour évaluation et conseil.

Allaitement

Étant une molécule hautement lipophile, l'alitrétinoïne passe très probablement dans le lait maternel. Compte tenu du risque potentiel chez l'enfant exposé, l'alitrétinoïne est contre-indiquée pendant l'allaitement.

Fertilité

De faibles quantités d'alitrétinoïne (au-dessus des niveaux endogènes) ont été détectées dans le sperme de certains volontaires sains recevant 40 mg d'alitrétinoïne et aucune accumulation du médicament n'est attendue dans le sperme. Même en supposant une absorption vaginale totale de ces quantités, l'effet serait négligeable sur les taux plasmatiques endogènes de la partenaire ou du fœtus, et par conséquent il ne semble pas y avoir de risque pour le fœtus si la partenaire est enceinte. Selon les données non cliniques, la fertilité masculine pourrait être altérée par un traitement avec l'alitrétinoïne (voir rubrique 5.3).

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

Une baisse de la vision nocturne a été observée chez des patients traités par l'alitrétinoïne et par d'autres rétinoïdes. Les patients doivent être informés de ce problème éventuel qui impose la plus grande prudence en cas de conduite de véhicule ou d'utilisation de machine.

4.8 Effets indésirables

La sécurité et l'efficacité de l'alitrétinoïne chez les patients atteints d'eczéma chronique sévère des mains (ECM) ne répondant pas au traitement par des corticostéroïdes topiques puissants ont été évaluées dans deux études cliniques randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo (voir rubrique 5.1)

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors du traitement par l'alitrétinoïne sont : des céphalées (30 mg : 23,9 % ; 10 mg : 10,8 %), des érythèmes (30 mg : 5,5 % ; 10 mg : 1,7 %), des nausées (30 mg : 5,1 % ; 10 mg : 2,4 %), des bouffées vasomotrices (30 mg : 5,9 % ; 10 mg : 1,6 %), et des variations biologiques consistant en une augmentation des triglycérides (30 mg : 35,4 % ; 10 mg : 17,0 %), une augmentation du cholestérol (30 mg : 27,8 % ; 10 mg : 16,7 %), une diminution des taux de thyroïdostimuline (TSH, 30 mg : 8,4 % ; 10 mg : 6,0 %) et une diminution des taux de T4 libre (30 mg : 10,5 % ; 10 mg : 2,9 %). Ces effets indésirables réversibles dépendent de la dose et peuvent donc être soulagés par une réduction posologique.

	Très fréquent (peut toucher plus d'1 personne sur 10)	Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10)	Peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100)	Rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000)	Très rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

	Très fréquent (peut toucher plus d'1 personne sur 10)	Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10)	Peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100)	Rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000)	Très rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie, capacité de fixation du fer augmentée, monocytes diminués, thrombocyte mie				
Affections du système immunitaire						Réactions anaphylactiques, hypersensibilité
Affections endocriniennes		TSH diminuée, T4 libre diminuée				
Affections psychiatriques				Dépression, dépression aggravée, tendances agressives, anxiété, altérations de l'humeur	Suicide, tentative de suicide, idées suicidaires, trouble psychotique , comportement anormal	
Affections du système nerveux	Céphalée	Sensation vertigineuse		Hypertension intracrânienne bénigne		
Affections oculaires		Conjonctivite , sécheresse oculaire, irritation oculaire	Vision trouble, cataracte			Vision nocturne diminuée
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Acouphène				
Affections vasculaires		Bouffées vasomotrices , hypertension		Vasculite		

	Très fréquent (peut toucher plus d'1 personne sur 10)	Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10)	Peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100)	Rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000)	Très rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Epistaxis			
Affections gastro- intestinales		Nausée, bouche sèche, vomissement	Dyspepsie			Maladie entérique inflammatoir e
Affections hépatobiliaires		Transaminas es augmentées ¹⁾				
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Sécheresse cutanée, sécheresse des lèvres, chéilite, eczéma ¹⁾ , dermatite ¹⁾ , érythème, alopécie	Prurit, rash, exfoliation cutanée, eczéma astéatotique	Troubles unguéaux, réaction de photosensibil ité, modification s de la texture des cheveux ou des poils		
Affections musculosquelett iques et du tissu conjonctif		Arthralgie ¹⁾ , myalgie ¹⁾	Exostose (hyperostos e), spondylarthr ite ankylosante			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue				Œdème périphérique
Investigations	Hypertriglycéridé mie, lipoprotéines de haute densité (HDL) diminuées, hypercholestérolé mie	Créatine phosphokina se sanguine augmentée				

¹⁾ L'incidence globale des événements indésirables n'a pas été supérieure à celle observée dans le groupe correspondant traité par placebo.

Les événements indésirables suivants n'ont pas été observés dans les essais cliniques avec l'alitrétinoïne, mais ils ont été observés avec d'autres rétinoïdes : diabète, daltonisme (incapacité de vision des couleurs), et intolérance aux lentilles de contact (voir rubrique 4.4)

Des altérations de la minéralisation osseuse et des calcifications extra-osseuses ont été associées au traitement par des rétinoïdes systémiques. Dans les études cliniques avec l'alitrétinoïne, des modifications dégénératives de la colonne vertébrale et des calcifications ligamentaires ont souvent été rapportées chez des patients atteints d'eczéma chronique des mains avant traitement (à l'initiation), avec une légère progression en cours de traitement pour un nombre limité de patients. Ces

observations concordaient avec les changements dégénératifs liés à l'âge. Les évaluations de la densité osseuse (DEXA) n'ont pas indiqué d'effet dose-dépendant sur la minéralisation osseuse

Dans de rares cas, l'huile de soja peut provoquer des réactions allergiques sévères.

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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

L'alitrétinoïne est un dérivé de la vitamine A. L'alitrétinoïne a été administrée dans des études cliniques oncologiques à des doses 10 fois supérieures à la posologie thérapeutique recommandée pour l'eczéma chronique des mains. Les effets indésirables observés étaient compatibles avec la toxicité des rétinoïdes, et incluaient des céphalées sévères, des diarrhées, des bouffées vasomotrices au visage et des hypertriglycémies. Ces effets étaient réversibles.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres préparations dermatologiques. Médicaments utilisés dans la dermatite, exclus corticostéroïdes, code ATC : D11AH04

Mécanisme d'action

L'action pharmacologique des rétinoïdes peut s'expliquer par leurs effets sur la prolifération cellulaire, la différenciation cellulaire, l'apoptose, l'angiogenèse, la kératinisation, la sécrétion de sébum et l'immunomodulation.

Contrairement à d'autres rétinoïdes, qui sont des agonistes spécifiques des récepteurs soit RAR, soit RXR, l'alitrétinoïne se lie aux membres des deux familles de récepteurs. Le mécanisme d'action de l'alitrétinoïne dans l'eczéma chronique des mains n'est pas connu. L'alitrétinoïne exerce des effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires intéressants pour les inflammations cutanées.

L'alitrétinoïne empêche la production des chimiokines impliquées dans le recrutement des leucocytes sur les sites d'inflammation cutanée, diminue la multiplication des lymphocytes T et des cellules présentatrices d'antigènes, et inhibe l'effet sur la différenciation des cellules. Les ligands CXCR3 et les chimiokines CCL20, exprimés dans les lésions cutanées eczémateuses, font l'objet d'une rétrorégulation par l'alitrétinoïne dans les kératinocytes stimulés par les cytokines et dans les cellules endothéliales du derme. En outre, l'alitrétinoïne neutralise l'expansion des sous-ensembles de leucocytes qui sont activés par les cytokines et des cellules présentatrices d'antigènes.

Chez l'homme, il a été observé que l'alitrétinoïne n'avait qu'un effet minime sur la sécrétion de sébum.

Efficacité clinique

La sécurité et l'efficacité de l'alitrétinoïne chez les patients atteints d'eczéma chronique sévère des mains (ECM) ne répondant pas au traitement par des dermocorticoïdes puissants ont été évaluées dans deux études de phase III randomisées en double aveugle contre placebo.

Le critère principal d'évaluation de ces études était la proportion de patients atteignant les scores de l'échelle d'évaluation globale du médecin (PGA, pour *Physician's Global Assessment*) correspondant

à la disparition ou à la quasi-disparition des symptômes en fin de traitement (voir tableau 1). La durée du traitement était comprise entre 12 et 24 semaines.

L'étude BAP00089 (BACH) a été menée en Europe et au Canada, et a inclus 1 032 patients atteints d'eczéma chronique sévère des mains qui n'avaient présenté aucune réponse ou une réponse transitoire (amélioration initiale et aggravation de la maladie malgré la poursuite du traitement) aux corticostéroïdes topiques puissants administrés, ou qui avaient présenté une intolérance aux corticostéroïdes. Tous les phénotypes de la maladie ont été inclus : environ 30 % des patients présentaient un ECM uniquement hyperkératosique, mais la majorité des patients présentaient plusieurs phénotypes. Tous les patients présentaient essentiellement des signes d'inflammation cutanée, y compris érythème et/ou vésicules. Le traitement par l'alitrétinoïne a entraîné une disparition/quasi-disparition des symptômes chez une proportion nettement supérieure de patients comparés au groupe traité par placebo. La réponse au traitement était dose-dépendante (voir tableau 1).

Les critères secondaires d'évaluation incluaient la proportion de répondeurs partiels (patients obtenant au moins une forme légère de la maladie), le délai de réponse (pour obtenir la disparition ou la quasi-disparition des symptômes), la réduction du score modifié total de lésions symptomatiques (mTLSS, pour *modified total lesion symptom score*), l'évaluation globale du patient (PaGA, pour *patient global assessment*) sur la sévérité de la maladie, et la réduction de l'étendue de la maladie (voir tableau 1).

La seconde étude, BAP001346 (HANDEL), a été menée aux États-Unis et a inclus 596 patients atteints d'eczéma chronique sévère des mains qui n'avaient présenté aucune réponse ou une réponse transitoire (amélioration initiale et aggravation de la maladie malgré la poursuite du traitement) aux dermocorticostéroïdes puissants, ou qui avaient présenté une intolérance aux dermocorticostéroïdes. Les sujets étaient considérés comme non-répondeurs s'ils présentaient un eczéma chronique sévère des mains après au moins 2 semaines de traitement par un dermocorticostéroïde très puissant sur une période de pré-inclusion de 16 semaines. Tous les phénotypes de la maladie ont été inclus.

Les critères secondaires d'évaluation incluaient l'estimation du délai de réponse médian (le délai entre le début du traitement de l'étude après la randomisation et la première évaluation PGA mains saines ou quasiment saines), la diminution du score modifié total de lésions symptomatiques (mTLSS), l'évaluation globale du patient (PaGA) sur la sévérité de la maladie, et la réduction de l'étendue de la maladie à la fin du traitement (voir tableau 1).

Tableau 1 – Résultats : Critères d'évaluation principal et secondaires clés

	BAP00089 (BACH)			BAP01346 (HANDEL)	
Critère principal d'évaluation	10 mg	30 mg	Placebo	30 mg	Placebo
Population ITT	N = 418	N = 409	N = 205	N = 298	N = 298
PGA à la fin du traitement n (%)					
Taux de réponse global	115 (27,5 %)	195 (47,7 %)	34 (16,6 %)	118 (39,6 %)	44 (14,8 %)
Mains saines	39 (9,3 %)	90 (22,0 %)	6 (2,9 %)	58 (19,5 %)	14 (4,7 %)
Mains quasiment saines	76 (18,2 %)	105 (25,7 %)	28 (13,7 %)	60 (20,1 %)	30 (10,1 %)
Comparaison avec le placebo ^a	P = 0,004	P < 0,001	NA	P < 0,001	NA
Critères d'évaluation secondaires					
PaGA à la fin du traitement n (%)					
Mains saines ou quasiment saines	101 (24,2 %)	163 (39,9 %)	31 (15,1 %)	117 (39,3 %)	41 (13,8 %)
Comparaison avec le placebo ^a	P = 0,013	P < 0,001	NA	P < 0,001	NA
Variation, en pourcentage, entre le mTLSS initial et de fin du traitement					
Moyenne (E-T)	-50,79 (36,13)	-60,80 (38,58)	-37,30 (37,65)	-53,99 (40,16)	-29,86 (37,83)
Médiane	-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
Comparaison avec le placebo ^b	P < 0,001	P < 0,001	NA	P < 0,001	NA
Variation, en pourcentage, de l'étendue de la maladie entre l'inclusion et la fin du traitement					
Moyenne (E-T)	-40,01 (49,57)	-54,15 (46,89)	-31,93 (45,56)	-46,56 (53,75)	-24,20 (48,21)
Médiane	-50,0	-75,0	-33,33	-62,50	-18,20
Min – Max	-100 – 200	-100 – 140	-100 – 130	-100 – 166,7	-100 – 140
Comparaison avec le placebo ^b	P = 0,016	P < 0,001	NA	P < 0,001	NA
Délai de réponse médian des répondeurs à la fin du traitement					
Médiane (Jours)	115,0	85,0	141	65,0	117,0
Comparaison avec le placebo ^c	P = 0,01	P < 0,001	NA	P < 0,001	NA
Taux de réponse partielle (Mains saines, quasiment saines ou atteinte légère)					
N (%)	207 (49,5 %)	254 (62,1 %)	74 (36,1 %)	NA	NA

a : D'après les tests de chi carré corrigés réalisés en continuité par paire par rapport au placebo à partir de la proportion des répondeurs.

b : D'après le test non paramétrique de Kruskal Wallis par rapport au placebo réalisé à partir de la variation moyenne depuis l'inclusion.

c : D'après le test Log Rank par rapport au placebo réalisé à partir du délai médian de réponse.

Durée du traitement

Une analyse dose-réponse longitudinale des études de phase 3 (BAP00089, BAP001346 et BAP00091 – Cohorte A) a montré qu'une fois que les patients avaient des mains saines ou quasiment saines, il n'y avait aucune relation entre la durée du traitement et la probabilité de rechute. C'est la raison pour laquelle l'arrêt du traitement est recommandé pour les patients dont les mains sont saines/quasiment saines avant 24 semaines (voir rubrique 4.2). Dans les études cliniques pivot, 67 % des sujets ayant répondu au traitement par l'alitrétinoïne n'avaient pas rechuté au stade sévère de la maladie 24 semaines après l'arrêt du traitement, et par conséquent, ils n'étaient pas candidats pour une deuxième cure dans cette même période.

Retraitement

Une étude de retraitement (BAP00091 – Cohorte A) a examiné l'efficacité et la sécurité d'une deuxième cure de traitement pour les patients qui avaient précédemment répondu au traitement dans l'étude BAP00089, mais avaient rechuté. Les patients ont été randomisés pour recevoir la même dose que celle attribuée pour le traitement initial (10 mg ou 30 mg) ou pour recevoir le placebo suivant un ratio 2:1 (N = 70 pour l'alitrétinoïne, N = 47 pour le placebo). Les résultats suggèrent que les patients ayant précédemment répondu au traitement par l'alitrétinoïne peuvent retirer des bénéfices d'un retraitement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'alitrétinoïne est un composé de faible solubilité et de faible perméabilité avec une biodisponibilité faible et variable. L'alitrétinoïne n'est pas absorbée de façon homogène dans le tractus gastro-intestinal à jeun. L'exposition systémique est nettement améliorée (> 2 fois) lorsque la prise se fait au cours d'un repas à teneur élevée en matières grasses.

Les données *in vitro* obtenues sur un système gastro-intestinal tendent à indiquer que la quantité d'alitrétinoïne disponible pour l'absorption diffère avec l'ingestion de matières grasses (en cas de prise au cours d'un repas comprenant environ 25 % de matières grasses, la quantité disponible pour l'absorption est moins importante que lorsque la prise se fait au cours d'un repas comprenant environ 40 ou 60 % de matières grasses). Par conséquent, l'alitrétinoïne doit être prise une fois par jour au cours d'un repas principal et de préférence toujours au même moment de la journée pour optimiser l'exposition.

Après la prise d'une dose de 30 mg d'alitrétinoïne une fois par jour au cours d'un repas comprenant environ 40 % de matières grasses, le $t_{\max}$ médian est de 4 heures, la $C_{\max}$ moyenne est de 177 ng/mL et l'ASC_(0-t) moyenne est de 405 ng*h/mL.

Les concentrations plasmatiques maximales ($C_{\max}$) et l'exposition (ASC) à l'alitrétinoïne augmentent lorsque les doses en prise unique sont augmentées de 5 à 150 mg. Les valeurs de l'ASC de l'alitrétinoïne augmentent proportionnellement à la dose pour les doses allant de 10 à 30 mg une fois par jour. La $C_{\max}$ de l'alitrétinoïne peut augmenter moins que proportionnellement lorsque la dose augmente.

Distribution

L'alitrétinoïne se lie à 99,1 % aux protéines plasmatiques. Selon les estimations, le volume de distribution de l'alitrétinoïne est supérieur au volume extracellulaire (> 14 L), mais inférieur à l'eau corporelle totale.

Biotransformation

L'alitrétinoïne est métabolisée en 4-oxo-alitrétinoïne par les isoenzymes CYP2C9, CYP2C8 et CYP3A4. Les deux composés subissent une isomérisation en trétinoïne (ou isotrétinoïne) et leurs métabolites 4-oxo-. Après administration orale d'alitrétinoïne, la 4-oxoalitrétinoïne est le principal métabolite circulant actif observé avec une ASC représentant plus de 70 % de l'ASC du médicament parent. Les isomères d'alitrétinoïne (trétinoïne, isotrétinoïne) et de la 4-oxo-alitrétinoïne (4-oxo-trétinoïne et 4-oxo-isotrétinoïne) sont en quantité mineure et représentent ≤ 12 % de l'exposition du médicament parent. La 4-oxoalitrétinoïne subit ensuite une glucuronidation, puis est éliminée dans l'urine.

Aucun changement significatif n'a été observé dans le temps (ni induction, ni accumulation) en ce qui concerne la pharmacocinétique de l'alitrétinoïne ou de ses métabolites mesurés.

Elimination

L'alitrétinoïne est un rétinoïde endogène. Les concentrations d'alitrétinoïne reviennent à des niveaux endogènes dans les 2 à 3 jours qui suivent l'arrêt du traitement.

L'excrétion d'une dose d'alitrétinoïne radiomarquée a été complète, avec environ 94 % de la dose récupérée dans les 14 jours. La substance radiomarquée a été éliminée essentiellement dans l'urine sous forme de métabolites (63 %, avec < 1 % sous forme de médicament parent inchangé), avec une plus petite fraction (environ 30 % avec 1 % sous forme de médicament parent inchangé) dans les selles. Le produit d'excrétion le plus abondant est le glucuronide de la 4-oxo-alitrétinoïne, qui correspond à 6,5 % de la dose dans l'urine.

La demi-vie d'élimination atteint en moyenne 9 heures pour l'alitrétinoïne et 10 heures pour la 4-oxo-alitrétinoïne.

Pharmacocinétique dans des populations particulières

Les propriétés pharmacocinétiques de l'alitrétinoïne et de ses métabolites dans des populations particulières (en fonction de l'obésité, du sexe, de l'âge et de la présence d'une insuffisance rénale) ont été évaluées dans une étude portant sur 32 sujets atteints d'eczéma chronique modéré à sévère des mains recevant de l'alitrétinoïne pendant 12 à 24 semaines. Les résultats de ces analyses sont donnés ci-après.

Obésité

L'augmentation du poids corporel ou de l'indice de masse corporelle (IMC) n'entraîne pas de changements cliniquement significatifs de l'exposition à l'alitrétinoïne ou à la 4-oxo-alitrétinoïne

Sexe

Aucune différence cliniquement significative liée au sexe n'a été observée pour les valeurs d'ASC et de $C_{\max}$ de l'alitrétinoïne et de la 4-oxo-alitrétinoïne

Patients âgés

Même si les données pharmacocinétiques chez les sujets âgés sont limitées ($n = 6$ au-delà de 60 ans et $n = 3$ au-delà de 65 ans), il ne semble pas exister de relation entre l'augmentation de l'âge et les valeurs d'ASC ou de $C_{\max}$ de l'alitrétinoïne ou de la 4-oxo-alitrétinoïne une fois normalisées en fonction de la dose.

Une modélisation dose-réponse longitudinale issue des études cliniques d'efficacité a montré que les patients âgés ($n = 126$) présentent une réponse plus rapide et plus prononcée au traitement, et qu'ils sont moins susceptibles de rechuter. Ils sont en revanche davantage susceptibles de présenter des taux élevés de triglycérides après 12 à 16 semaines de traitement.

Insuffisance rénale

Même si l'on ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique chez les sujets atteints d'une insuffisance rénale modérée, les propriétés pharmacocinétiques de l'alitrétinoïne ne sont pas modifiées en cas d'insuffisance rénale légère, avec une ASC moyenne de 342 (intervalle : 237-450) et de 312 (195-576) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ chez les patients dont la clairance de la créatinine est estimée, respectivement, à 60-90 mL/min ($n = 8$) ou $\geq 90 \text{ mL}/\text{min}$ ($n = 23$) après normalisation par rapport à une dose de 30 mg d'alitrétinoïne. Les valeurs de $C_{\max}$ et d'ASC_(0-tau) de la 4-oxo-alitrétinoïne peuvent être légèrement supérieures chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, mais l'effet est faible ($< 20 \%$).

Aucune donnée n'est disponible chez les sujets souffrant d'insuffisance rénale sévère ($\text{ClCr} < 30 \text{ mL}/\text{min}$) ou au stade terminal.

Insuffisance hépatique

Une étude pharmacocinétique portant sur 8 sujets atteints de cirrhose du foie avec un score de Child-Pugh de classe A (léger, $n = 6$) ou B (modéré, $n = 2$), et sur 8 sujets sains de sexe, âge, taille et poids correspondants, a montré qu'il n'y avait pas de différence cliniquement significative entre les patients atteints d'une insuffisance hépatique et les sujets sains pour ce qui est des valeurs de $C_{\max}$ (moyenne $\pm$ écart-type [ET] : $101 \pm 40 \text{ ng}/\text{mL}$ vs $144 \pm 40 \text{ ng}/\text{mL}$, respectivement) ou d'ASC (moyenne $\pm$ ET : $248 \pm 116 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ vs $314 \pm 86 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$, respectivement) de l'alitrétinoïne. Les valeurs de $C_{\max}$ (moyenne $\pm$ ET : $30 \pm 20 \text{ ng}/\text{mL}$ vs $56 \pm 25 \text{ ng}/\text{mL}$, respectivement) et d'ASC (moyenne $\pm$ ET : $162 \pm 82 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ vs $219 \pm 49 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$, respectivement) pour la 4-oxo-alitrétinoïne sont plus petites chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

Aucune donnée n'est disponible chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique sévère et les données sont limitées chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée.

La pharmacocinétique de l'alitrétinoïne n'a pas été étudiée chez les patients de moins de 18 ans.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité aiguë

Comme pour d'autres rétinoïdes, la toxicité aiguë de l'alitrétinoïne s'est révélée faible chez la souris et le rat. La DL50 après administration intrapéritonéale était $> 4\,000 \text{ mg}/\text{kg}$ après 24 heures et égale à $1\,400 \text{ mg}/\text{kg}$ après 10 jours. La DL50 approximative après administration orale à des rats était $3\,000 \text{ mg}/\text{kg}$

Toxicité chronique

L'alitrétinoïne a été testée dans des études à long terme chez le chien (jusqu'à 9 mois) et chez le rat (jusqu'à 6 mois). Des signes de toxicité liés à la dose sont apparus à des expositions similaires à celle obtenue avec la dose thérapeutique utilisée chez l'homme d'après les aires sous la courbe. Ces effets caractéristiques des rétinoïdes (compatibles avec une hypervitaminose A) ont été généralement spontanément réversibles.

Tératogénicité

Comme d'autres rétinoïdes, l'alitrétinoïne s'est révélée tératogène *in vitro* et *in vivo*.

En raison du risque tératogène de l'alitrétinoïne, les femmes en âge de procréer doivent respecter des mesures strictes de prévention de la grossesse pendant le traitement et pendant 1 mois après l'arrêt du traitement par l'alitrétinoïne (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.6).

Fertilité

Une étude a porté sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez le rat traité par alitrétinoïne. Il n'a été observé aucun effet sur les paramètres de reproduction chez les mâles et chez les femelles à la plus forte dose étudiée qui atteignait des concentrations plasmatiques similaires à celles observées chez les humains.

Comme pour d'autres rétinoïdes des effets réversibles sur les organes reproducteurs mâles ont été observés dans les études effectuées chez l'animal : spermatogénèse perturbée associée à des lésions dégénératives des testicules. Chez le chien, la marge de sécurité pour éviter la toxicité sur les organes reproducteurs mâles était de 1 – 6 pour une dose de 30 mg chez l'homme.

Mutagénicité

L'alitrétinoïne ne s'est pas montrée mutagène dans les tests réalisés *in vitro* ou *in vivo*.

Carcinogénicité

L'alitrétinoïne a été testée dans des études de carcinogénicité sur 2 ans chez la souris et le rat. Une toxicité dose-dépendante spécifique aux rétinoïdes a été observée aux doses les plus élevées, mais aucun pouvoir carcinogène n'a été constaté.

Phototoxicité

L'alitrétinoïne s'est montrée phototoxique *in vitro* et *in vivo*.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la capsule :

Huile de soja raffinée
Huile de soja partiellement hydrogénée
Huile végétale hydrogénée
Monostéarate de glycérol
Triglycérides à chaîne moyenne
Tout-rac- α -Tocophérol

Enveloppe de la capsule :

Gélatine
Glycérol
Sorbitol liquide (non cristallisable) (E420)
Dioxyde de titane (E171)
Eau purifiée

Capsules 10 mg :

Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

Capsules 30 mg :

Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieure

Plaquettes en PVC/PVDC/Aluminium

Boîtes de 30 capsules molles.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danemark

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

Alitretinoin Orifarm 10 mg capsules molles : BE664025
Alitretinoin Orifarm 30 mg capsules molles : BE664026

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

Date de première autorisation : 18/03/2025
Date de dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 09/2025