SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Toctino 10 mg, capsules, zacht
Toctino 30 mg, capsules, zacht

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Toctino 10 mg: elke zachte capsule bevat 10 mg alitretinoïne.
Toctino 30 mg: elke zachte capsule bevat 30 mg alitretinoïne.

Hulpstoffen met bekend effect:
Sojaboonolie. Elke 10 mg capsule bevat 176,50 mg sojaboonolie.
Sojaboonolie. Elke 30 mg capsule bevat 282,40 mg sojaboonolie.

Sorbitol. Elke 10 mg capsule bevat 20,08 mg sorbitol.
Sorbitol. Elke 30 mg capsule bevat 25,66 mg sorbitol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, zacht

Toctino 10 mg: bruine, ovale capsule, ongeveer 11 mm lang en 7 mm breed, gemarkeerd met ‘A1’.
Toctino 30 mg: rood-bruine, ovale capsule, ongeveer 13 mm lang en 8 mm breed, gemarkeerd met ‘A3’.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Toctino 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 vooral hyperkeratotische verschijnselen vertoont, hebben een grotere kans op deze behandeling te reageren dan de patiënten bij wie het eczeem zich vooral presenteert als pompholyx (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Toctino mag uitsluitend 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 Toctino 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 Toctino op dezelfde dag plaats vinden.

De aanbevolen dosis voor Toctino is 10 mg of 30 mg eenmaal per dag.

De aanbevolen startdosis voor Toctino is 30 mg eenmaal daags. Een verlaging van de dosis naar 10 mg eenmaal daags kan overwogen worden voor patiënten die onaanvaardbare bijwerkingen hebben met de 30 mg dosis. In onderzoeken naar dagelijkse doses 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 dosis 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 Toctino 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 schoon of bijna schoon 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 Toctino (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) .

Toctino 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 corticosteroïden.

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

Verminderde nierfunctie
Toctino is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie of met een nierziekte in het laatste stadium (zie rubriek 4.3).
Toctino wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie aangezien er onvoldoende gegevens zijn (zie rubriek 5.2).
Er is geen verandering van de dosering of van de doseringsfrequentie noodzakelijk bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie
Toctino is gecontra-indiceerd bij patiënten met een verminderde leverfunctie (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 een behandeling met Toctino (zie rubriek 4.6).

Toctino 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).

Toctino bevat sojaolie
Toctino bevat sojaolie. Patiënten die allergisch zijn voor pinda, soja of patiënten met zeldzame erfelijke fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

Toctino is gecontra-indiceerd bij moeders die borstvoeding geven.

Toctino 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 ofwel alitretinoïne, voor andere retinoïden of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde 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
Toctino heeft een sterk teratogeen effect bij de mens wat zeer vaak ernstige en levensbedreigende congenitale afwijkingen kan veroorzaken.

Toctino 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:

- Toctino is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen met ernstig chronisch handeczeem dat niet verbetert bij een behandeling met sterke topische corticosteroïden (zie rubriek 4.1).
- 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 tenminste één zeer effectieve anticonceptiemethode (dat wil zeggen een gebruikeronafhankelijke methode), of twee elkaar aanvullende gebruiker-afhankelijke anticonceptiemethoden te worden toegepast.
- Wanneer de anticonceptiemethode wordt gekozen, moeten de individuele omstandigheden per geval worden geëvalueerd. Hierbij moet de patiënt worden betrokken om zo haar betrokkenheid en therapietrouw te garanderen.
- Ook in geval van amenorroe moet zij alle adviezen aangaande anticonceptie opvolgen.
- Zij is geïnformeerd over en begrijpt de mogelijke consequenties van zwangerschap en de noodzaak om snel een dokter te raadplegen als er risico van zwangerschap bestaat of zij zwanger is.
- Zij begrijpt de noodzaak van en accepteert het ondergaan van een zwangerschapstest voorafgaand aan en 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 gebruikeronafhankelijke methode), of twee elkaar aanvullende gebruikerafhankelijke 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 minimum vereiste dat ze ten minste één zeer effectieve anticonceptiemethode toepassen (dat wil zeggen een gebruikeronafhankelijke methode), of twee elkaar aanvullende gebruikerafhankelijke 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 maandelijkse 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 anticonceptiemethodevan 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 Toctino voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen tot 30 dagen beperkt te blijven zodat regelmatige controles kunnen worden uitgevoerd, waaronder zwangerschapstesten en

monitoring. Bij voorkeur dient de zwangerschapstest, het voorschrijven en het leveren van Toctino 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 Toctino gebruiken te klein is om geassocieerd te worden met de teratogene effecten van Toctino. Niet-klinische gegevens wijzen erop dat een behandeling met Toctino de mannelijke vruchtbaarheid kan aantasten (zie rubriek 5.3).

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

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

Patiënten mogen geen bloed geven tijdens de behandeling en gedurende 1 maand na het stoppen van de behandeling vanwege het potentiële risico voor de foetus van een zwangere vrouw die transfusie krijgt.

Educatiemateriaal
Om de voorschrijvende artsen, apothekers en patiënten te helpen om blootstelling van de foetus aan alitretinoïne te voorkomen, zorgt de registratiehouder voor voorlichtingsmaterialen om de waarschuwingen over de teratogenese 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, stemmingswisselingen, psychotische symptomen en in zeldzame gevallen zelfmoordgedachten, zelfmoordpogingen en zelfmoord, zijn gemeld bij patiënten onder behandeling met systemische retinoïden, met inbegrip van alitretinoïne (zie rubriek 4.8). Bijzondere zorg moet genomen worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van depressie en alle patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van depressie en zo nodig worden doorverwezen voor een passende behandeling. Daarom moet, voordat met de behandeling met Toctino wordt begonnen en bij elk bezoek tijdens de behandeling, aan de patiënten vragen worden gesteld over een eventuele psychische aandoening, depressie of stemmingsstoornis. De patiënten moeten stoppen met Toctino als zij een depressie, stemmingsstoornis, psychose of agressie ontwikkelen. Onderbreking van de behandeling met Toctino kan echter onvoldoende zijn om de symptomen te bestrijden, en bijgevolg kan verder psychiatrisch- of psychologisch onderzoek noodzakelijk zijn. Familie of vrienden die hiervan op de hoogte zijn, kunnen nuttig zijn bij het signaleren van verslechtering van de mentale gezondheid.

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 creatinekinasewaarden 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 een troebele cornea en keratitis. Slechter zien in het donker 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.

Goedaardige intracraniale hypertensie
Behandeling met systemische retinoïden, waaronder alitretinoïne, is in verband gebracht met het optreden van een goedaardige intracraniale hypertensie, soms bij gelijktijdig gebruik van tetracyclinen (zie rubriek 4.3 en rubriek 4.5). Tekenen en symptomen van goedaardige intracraniale hypertensie omvatten hoofdpijn, misselijkheid en braken, visusstoornissen en papil-oedeem. Patiënten bij wie tekenen van goedaardige 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 Toctino moet gestaakt worden 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.

Maagdarmstelselaandoeningen
Systemische retinoïden, waaronder alitretinoïne, zijn in verband gebracht met inflammatoire darmziekte (waaronder ileitis regionalis) bij patiënten zonder voorgeschiedenis van

maagdarmstelselaandoeningen. Als ernstige diarree wordt waargenomen, moet de diagnose van inflammatoire darmziekte in overweging worden genomen, en moet de behandeling met alitretinoïne onmiddellijk stopgezet worden.

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.

Toctino bevat sorbitol
Toctino capsules bevatten sorbitol. Patiënten met zeldzame erfelijke fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

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.

Gelijktijdig 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 gelijksoortige 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

Zwangerschap is een absolute contra-indicatie bij een behandeling met Toctino (zie rubriek 4.3). Als er, ondanks de voorzorgsmaatregelen om een zwangerschap te vermijden, tijdens een behandeling met Toctino 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 dysmorfie, 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 **(zie rubrieken 4.3 en 4.4)**.

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 Toctino de mannelijke vruchtbaarheid kan aantasten (zie rubriek 5.3).

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

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

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid en werkzaamheid van Toctino 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%), misselijkheid (30 mg: 5,1%; 10 mg: 2,4%), 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.

	Zeer vaak (≥1/10)	**Vaak (≥1/100, <1/10)**	**Soms (≥1/1.000, <1/100)**	**Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)**	**Zeer zelden (<1/10.000)**	**Niet bekend**
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Anemie, verhoogd ijzerbindend vermogen, lager aantal monocyten; hoger aantal trombocyten				
Immuun-systeem-aandoeningen						Anafylactische reacties, overgevoeligheid
Endocriene aandoeningen		Verminderde TSH-waarde, verminderde waarde voor vrij T4				
Psychische stoornissen				Depressie, verergerde depressie, agressieve neigingen, angst, stemmingswisselingen	Zelfmoord, zelfmoord poging, suïcidale ideeën, psychotische stoornis, abnormaal gedrag	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid		Goedaardige intracraniale hypertensie		
Oog-aandoeningen		Conjunctivitis, droge ogen, geïrriteerde ogen	Wazig zien, cataract			Verminderd nachtelijk zicht
Evenwichts-orgaan- en oor-aandoeningen		Oorsuizen				
Bloedvat-aandoeningen		Blozen, hypertensie		Vasculitis		
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Epistaxis			

	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Niet bekend
Maagdarm-stelsel-aandoeningen		Misselijkheid, droge mond, braken	Dyspepsie			Inflamma-toire darmziekte
Lever- en gal-aandoeningen		Verhoogde transaminase-waarde[1)]				
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Droge huid, droge lippen, cheilitis, eczeem[1)], dermatitis[1)], erytheem, alopecia	Pruritus, huiduitslag, afschilfe-rende huid, asteatotisch eczeem	Nagel-afwijkingen, fotosensitivi-teitsreactie, veranderingen in de haartextuur		
Skeletspier-stelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Artralgie[1)], myalgie[1)]	Exostose, (hyperos-tose), ankylose-rende spondylitis			
Algemene aandoeningen en toedienings-plaats-stoornissen		Vermoeidheid				Perifeer oedeem
Onderzoeken	Hypertrigly ceridemie, verlaagd HDL, hypercholes-terolemie	Verhoogd creatinekinase 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 (of afwijkingen van het kleuren zien) 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.

Melden van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na de 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

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, blozen in het gezicht, hypertriglyceridemie. Deze effecten waren reversibel.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere dermatologische middelen

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 antigeen presenterende cellen en remt het effect op celdifferentiatie. CXCR3-liganden en CCL20-chemokinen, die tot expressie worden gebracht in eczemateuze 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 antigeen presenterende cellen.

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

Klinische werkzaamheid
De veiligheid en werkzaamheid van Toctino 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.

Het primaire eindpunt in deze onderzoeken was het aantal 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 respondanten (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 laesie symptoomscore (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 patiënten 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. Patiënten werden als niet-responsief beschouwd als zij ernstige 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 laesie symptoomscore (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 Hoofdeindpunten

	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	nvt	p <0,001	nvt
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	nvt	p <0,001	nvt
Procentuele verandering van mTLSS vanaf de baseline tot aan het einde van de behandeling					
Gemiddeld (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	nvt	p <0,001	nvt
Procentuele verandering van omvang van de aandoening vanaf de baseline tot aan het einde van de behandeling					
Gemiddeld (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	nvt	p <0,001	nvt
Mediane tijd tot respons bij responders aan het eind van de behandeling					
Mediaan (dagen)	115,0	85,0	141	65,0	117,0

TypeIAin-removaltriangle

Vergelijking met placebo[c]	p = 0,01	p <0,001	nvt	p <0,001	nvt
Gedeeltelijk responspercentage (eczeemvrij, bijna eczeemvrij of een lichte vorm van de aandoening)					
N (%)	207 (49,5%)	254 (62,1%)	74 (36,1%)	nvt	nvt

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 & 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 op een recidief. Daarom wordt onderbreking van de therapie aanbevolen bij patiënten die eerder dan bij 24 weken (zie rubriek 4.2) eczeemvrije of bijna eczeemvrije handen hebben gekregen. In de belangrijke 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
Een herbehandelingsonderzoek (BAP00091- cohort A)bestudeerde de werkzaamheid en veiligheid van een tweede behandelingskuur 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

Absorptie
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 gastrointestinaal 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 T_{max} 4 uur, de gemiddelde C_{max} 177 ng/ml en de gemiddelde $AUC_{(0-\tau)}$ 405 ng*uur/ml.

Piek plasmaconcentraties (C_{max}) 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 C_{max} 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, waarbij4-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 ≤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 opgevangen 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 patiënten met matig ernstig tot ernstig CHE die gedurende 12 tot 24 weken alitretinoïne ontvingen. Deze analyses lieten zien:

<u>Obesitas</u>
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.

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

<u>Ouderen</u>
Hoewel de farmacokinetische gegevens bij oudere patiënten 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-respons model uit klinisch effectiviteitsonderzoek 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.

<u>Verminderde nierfunctie</u>
Hoewel farmacokinetische gegevens bij patiënten 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 $AUC_{(0\text{-}tau)}$ 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 patiënten met levercirrose en een Child-Pughscore klasse A (licht, n=6) of B (matig, n=2) en bij 8 gezonde personen 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 personen wat betreft de C_{max} (gemiddelde ± standaarddeviatie [SD]: 101 ± 40 ng/ml versus 144 ± 40 ng/ml, respectievelijk) of de AUC (gemiddeld ± SD: 248 ± 116 ng/ml versus 314 ± 86 ng/ml, respectievelijk) van alitretinoïne. De C_{max} (gemiddeld ± SD: 30 ± 20 ng/ml versus 56 ± 25 ng/ml, respectievelijk) en de AUC (gemiddeld ± 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 patiënten 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

Acute toxiciteit
Zoals met andere retinoïden was de acute toxiciteit van alitretinoïne bij muizen en ratten beperkt. De LD_{50} na intraperitoneale toediening was > 4.000 mg/kg na 24 uur en 1.400 mg/kg na 10 dagen. De LD_{50}, 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. Tekenen 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.

Teratogeniciteit
Zoals bij andere retinoïden is aangetoond dat alitretinoïne *in vitro* en *in vivo* teratogeen is.

Wegens de mogelijke teratogeniciteit 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.

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule:
Sojaboonolie, geraffineerd
Gedeeltelijk gehydrogeneerde sojaboonolie
Middenketen triglyceriden
Gele bijenwas
All-rac-α-tocoferol

Omhulsel van de capsule:
Toctino 10 mg:
Gelatine
Glycerol
Sorbitol, vloeibaar (niet-kristalliserend)
Water, gezuiverd
IJzeroxide, rood (E172)
IJzeroxide, zwart (E172)

Toctino 30 mg:
Gelatine
Glycerol
Sorbitol, vloeibaar (niet kristalliserend)
Water, gezuiverd
IJzeroxide, rood (E172)
IJzeroxide, geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PE/PVDC/aluminium blisterverpakkingen. Verpakkingsgrootte met 30 capsules, zacht.

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

Stiefel Laboratories Legacy (Ireland) Limited
Unit 2, Building 2500, Avenue 2000, Cork Airport Business Park, Cork, Ierland

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

Toctino 10 mg: RVG 100957
Toctino 30 mg: RVG 100962

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 april 2009
Datum van laatste verlenging: 30 juli 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de opmaak: 5 januari 2024