

SAMENVATTING VAN PRODUCTEIGENSCHAPPEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Acitretine IFC 10 mg capsules
Acitretine IFC 25 mg capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule Acitretine IFC10 mg capsules bevat 10 mg acitretin.
Elke harde capsule Acitretine IFC25 mg capsules bevat 25 mg acitrecin.

Het bevat glucose (zoals maltodextrine uit maïs)
Voor een volledige lijst hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard

Een Acitretine IFC 10 mg capsule bestaat uit een witte tot gebroken witte romp en een bruin kapje, met "A10" in het zwart gedrukt op de capsuleromp, en is gevuld met een geel poeder.

Een Acitretine IFC 25 mg capsule bestaat uit een gele tot lichtgele romp en een bruin kapje, met "A25" in het zwart gedrukt op de capsuleromp, en is gevuld met een geel poeder

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Vergaande, ernstige en hardnekkige vormen van psoriasis;
- Pustuleuze psoriasis op handen en voeten;
- Ernstige aangeboren ichthyosis en ichthyosiforme dermatitis;
- Lichen planus van de huid en slijmvliezen;
- Overige ernstige en hardnekkige vormen van dermatitis die gekenmerkt zijn door dyskeratose en/of hyperkeratose.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Acitretin mag enkel worden voorgeschreven door artsen, bij voorkeur dermatologen, die ervaring hebben op het gebied van behandeling met systemische retinoïden en het teratogene risico van acitretin correct kunnen beoordelen. Zie deel 4.6.

De dosering is gebaseerd op de klinische uiting van de aandoening en de verdraagbaarheid van het product. De behandelende arts moet de dosering individueel voor elke patiënt bepalen. De volgende informatie kan als richtsnoer dienen.

Dit product is verkrijgbaar in twee sterkten:

Acitretine IFC 10 mg capsules
Acitretine IFC 25 mg capsules

Volwassenen

Aanbevolen wordt een aanvankelijke dagelijkse dosis van 25 of 30 mg acitretin (m.a.w. 1 capsule Acitretine IFC 25 mg of 3 capsules Acitretine IFC 10 mg) gedurende 2 tot 4 weken te nemen. Na deze eerste fase kan het in sommige gevallen nodig zijn de dosis te verhogen tot een maximum van 75 mg acitretin per dag (m.a.w. 3 capsules Acitretine IFC 25 mg). Deze maximum dosis mag niet worden overschreden.

Bij patiënten met de ziekte van Darier kan een startdosis van 10 mg geschikt zijn. De dosis moet voorzichtig worden verhoogd aangezien er zich isomorfe reacties kunnen voordoen.

De onderhoudsdosis moet worden aangepast aan de therapeutische reactie en de verdraagbaarheid. In het algemeen zal een dagelijkse dosis van 30 mg acitretin voor nog eens 6 tot 8 weken zorgen voor een optimaal therapeutisch effect bij psoriasis. Bij keratinisatiestoornissen moet de onderhoudsdosis zo laag mogelijk worden gehouden (mogelijk minder dan 10 mg acitretin per dag). De dosis mag in geen geval hoger zijn dan 30 mg acitretin per dag.

De therapie kan in het algemeen worden gestaakt bij patiënten met psoriasis waarvan de laesies voldoende zijn verbeterd. Voor patiënten met psoriasis wordt een langdurige therapie niet aanbevolen. Hervalling wordt op dezelfde wijze behandeld.

Patiënten met ernstige aangeboren ichthyosis en ernstige ziekte van Darier hebben mogelijk langer dan 3 maanden behandeling nodig. De laagste effectieve dosering, die niet hoger mag zijn dan 50mg/dag, moet worden gegeven.

Ouderen

De dosisaanbevelingen zijn dezelfde als voor andere volwassenen.

Combinatietherapie:

Als de toediening van acitretin wordt gecombineerd met andere behandelingsvormen, kan de dosis acitretin worden verlaagd afhankelijk van het therapeutische resultaat. Andere dermatologische therapie, in het bijzonder met keratolytica, moet doorgaans voorafgaand aan de toediening van acitretin worden gestaakt. Het gebruik van topische corticosteroiden of milde verzachtende zalf kan indien geïndiceerd worden voortgezet.

Bijkomende topische behandelingen, m.i.v. zuivere huidverzorgingsbehandelingen, gedurende het toedienen van acitretin, moeten met de arts worden besproken.

Wijze van toediening

De harde capsules worden één keer per dag bij de maaltijd of met een glas melk in hun geheel ingenomen. Het is fundamenteel dat de arts de dosis acitretin blijft berekenen.

4.3 Contra-indicaties

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

Acitretine IFC mag niet worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

Acitretin is niet geschikt voor patiënten met ernstige lever- en nierdysfunctie, ernstige hyperlipemie, gelijktijdig gebruik van vitamine A of andere retinoïden (wegens het risico van hypervitaminose A) en gedurende gelijktijdige behandeling met methotrexaat en etretinaat (wegens het gemelde verhoogde risico van hepatitis). Aangezien Acitretine IFC en tetracyclines een verhoogde intracraniale druk kunnen veroorzaken, mogen ze niet tegelijkertijd worden gegeven (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Teratogene effecten

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

Acitretine IFC 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.

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

- Acitretin is indiceerd bij (zie rubriek 4.1 „Therapeutische indicaties“):
 - Vergaande, ernstige en hardnekkige vormen van psoriasis;
 - Pustuleuze psoriasis op handen en voeten;
 - Ernstige aangeboren ichthyosis en ichthyosiforme dermatitis;
 - Lichen planus van de huid en slijmvliezen;
 - Overige ernstige en hardnekkige vormen van dermatitis die gekenmerkt zijn door dyskeratose en/of hyperkeratose.
- Een mogelijke zwangerschap moet worden onderzocht bij alle vrouwelijke patiënten.
- Zij begrijpt het teratogene risico.
- Zij begrijpt de noodzaak van een strikte maandelijks terugkerende controle.
- Zij begrijpt de noodzaak van en accepteert effectieve anticonceptie die zonder onderbreking wordt toegepast 1 maand voorafgaand aan de behandeling, tijdens de behandeling en gedurende 3 jaar na beëindiging van de behandeling. Er dient ten minste één zeer effectieve anticonceptiemethode (dat wil zeggen een gebruikeronafhankelijke methode), of twee elkaar aanvullende gebruiker-afhankelijke anticonceptiemethoden to 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 van de therapeut 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 maandelijks tijdens de behandeling en iedere 1-3 maanden gedurende 3 jaar na beëindiging van de behandeling.
- Zij heeft verklaard dat ze de gevaren en de noodzakelijke voorzorgen samenhangend met het gebruik van acitretin heeft begrepen.

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

De voorschrijver moet zich ervan overtuigen dat:

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

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

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

Anticonceptie

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

Bij vrouwen die mogelijk het risico lopen zwanger te raken, is een minimum vereiste dat ze ten minste één zeer effectieve anticonceptiemethode toepassen (dat wil zeggen een gebruikerafhankelijke methode), of twee elkaar aanvullende gebruikerafhankelijke anticonceptiemethoden. De anticonceptie moet gedurende ten minste 1 maand voor, tijdens en 3 jaar na beëindiging van de behandeling met acitretin 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 acitretin 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 en het recente menstruele verleden (abnormale menstruatie, overgeslagen menstruaties of amenorroe) van de patiënte in aanmerking dienen te worden genomen. Waar geïndiceerd, dient elke volgende zwangerschapstest op de dag van het consult of maximaal drie dagen voorafgaand aan dit bezoek te worden uitgevoerd.

Einde van de behandeling

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

Beperkingen bij het voorschrijven en leveren

Voorschriften met Acitretine IFC 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 Acitretine IFC 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 Acitretine IFC gebruiken te klein is om geassocieerd te worden met de teratogene effecten van Acitretine IFC.

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

Aanvullende voorzorgen

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

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

Educatiemateriaal

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

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

Psychische stoornissen

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

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

Met het oog op mogelijke effecten op de leverfunctie, moet deze tijdens de behandeling regelmatig worden opgevolgd. De leverfunctie moet voorafgaand aan de behandeling met Acitretine IFC, gedurende de eerste 2 maanden na aanvang om 1 - 2 weken en daarna om de 3 maanden gedurende de behandeling worden gecontroleerd. Als er abnormale resultaten worden verkregen, moeten er wekelijkse controles worden ingesteld. Als de leverfunctie niet terugkeert naar normaal of verder verslechtert, moet behandeling met Acitretine IFC worden gestaakt. In dergelijke gevallen is het raadzaam om de opvolging van de leverfunctie gedurende minimaal 3 maanden voort te zetten (zie rubriek 4.8).

Serumcholesterol en serumtriglyceriden (nuchtere waarden) moeten worden opgevolgd voordat de behandeling begint, één maand na het begin en daarna om de 3 maanden tijdens langdurige behandeling, in het bijzonder bij hoogrisicopatiënten (stoornissen van het vetmetabolisme, diabetes mellitus, zwaarlijvigheid, alcoholisme). De behandeling met acitretine moet worden gestaakt in geval van niet onder controle gebrachte niveaus van hypertriglyceridemie of indien zich symptomen van pancreatitis voordoen.

Uit klinisch bewijs blijkt dat etretinaat kan worden gevormd bij gelijktijdige inname van acitretine en alcohol. Etretinaat is uiterst teratogeen en heeft een langere halveringstijd (ongeveer 120 dagen) dan acitretin. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd **mogen daarom geen alcohol nuttigen** (in drank, voeding of geneesmiddelen) tijdens en tot 2 maanden na staking van behandeling met acitretin. Er moeten bovendien anticonceptieve maatregelen worden getroffen en zwangerschapstests worden uitgevoerd tot 3 jaar na beëindiging van behandeling met acitretin (zie rubrieken 4.6 en 5.2).

Hoogrisicopatiënten:

Bij patiënten met diabetes, alcoholisme, obesitas, cardiovasculaire risicofactoren of een vetmetabolistestoornis die met acitretin worden behandeld, moeten de serumwaarden voor lipiden en/of de glucosewaarde en andere cardiovasculaire risico-indicatoren zoals bloeddruk vaker worden

gecontroleerd.

Bij diabetespatiënten kunnen retinoïden de glucosetolerantie verstoren. De bloedsuikerspiegel moet daarom tijdens de aanvangsfase van de behandeling vaker worden gecontroleerd dan normaal.

Voor alle hoogrisicopatiënten bij wie de cardiovasculaire risico-indicatoren niet terugkeren naar normaal of verder achteruitgaan, moet een verminderde dosis of de stopzetting van de behandeling met acitretin worden overwogen.

Voorafgaand aan en tijdens langdurige behandeling moeten er regelmatig (elk jaar) röntgenfoto's (bijv. van de wervelkolom, lange botten en enkels en polsen) worden genomen met het oog op mogelijke botvormingsafwijkingen (zie rubriek 4.8). In geval van hyperostose moet staken van de behandeling worden besproken met de patiënt. De risico's moeten zorgvuldig tegen het te verwachten therapeutische voordeel worden afgewogen.

Aangezien er occasionele meldingen zijn gedaan van botveranderingen bij **kinderen**, m.i.v. premature epifyse-sluiting, botbreuken, skelethyperostose en extraossale calcificatie na langdurige behandeling met etretinaat, kunnen deze effecten met het actieve metaboliet acitretine worden verwacht. Behandeling met acitretin bij kinderen wordt derhalve niet aanbevolen, tenzij de voordelen naar het oordeel van de arts aanzienlijk opwegen tegen de risico's en alle andere alternatieve behandelingen hebben gefaald. Als een dergelijke behandeling uitzonderlijk moet worden uitgevoerd, moet het kind regelmatig worden opgevolgd voor eventuele afwijkingen in de spier- en skeletontwikkeling en de groei. Eventuele symptomen die wijzen op mogelijke botveranderingen (beperkte mobiliteit, botpijn) moeten zorgvuldig worden onderzocht. Zodra de omstandigheden van de medische aandoening dit toestaan, moet het gebruik van acitretin worden gestaakt.

Volwassenen en vooral ouderen die langdurig worden behandeld met acitretin, moeten regelmatig naar behoren worden onderzocht met het oog op eventuele botvormingsafwijkingen (zie rubriek 4.8). In geval van dergelijke stoornissen, moet het staken van de behandeling worden overlegd met de patiënt op basis van een zorgvuldige analyse van de risico's en de voordelen.

Op dit ogenblik moet worden benadrukt dat niet alle gevolgen van levenslange toediening van acitretin bekend zijn.

De dosering moet worden gebaseerd op het lichaamsgewicht (BW). Een aanvankelijke dagelijkse dosis van 0,5 mg acitretin wordt aanbevolen. In sommige gevallen kunnen voor een beperkte periode hogere dosissen nodig zijn tot een maximum van 1 mg acitretin per kg lichaamsgewicht per dag. De maximumdosis van 35 mg acitretin per dag mag niet worden overschreden.

De capsuleformuleringen van 10 en 25 mg met vaste dosis leveren mogelijk niet voldoende flexibiliteit om het voorgestelde pediatriesch doseringsschema per kg lichaamsgewicht te dekken. In dit geval wordt aangeraden een geschikte doseringsvorm (bijvoorbeeld in de vorm van poeder of capsules) gemaakt van de capsule-inhoud van Acitretine IFC te laten opstellen door bevoegd farmaceutisch personeel in een openbare apotheek of in een ziekenhuisapotheek.

De gemiddelde onderhoudsdosis is 0,1 mg acitretin per kg lichaamsgewicht per dag. De onderhoudsdosis moet zo laag mogelijk worden gehouden en mag in het algemeen niet meer bedragen dan 0,2 mg acitretin per kg lichaamsgewicht per dag (dosering om twee dagen kan worden overwogen).

De effecten van UV-licht worden door therapie met retinoïden versterkt en daarom moeten patiënten overmatige blootstelling aan zonlicht en gebruik van zonnebanken zonder toezicht vermijden. Wanneer nodig moet een zonnebeschermingsproduct met een hoge beschermingsfactor van minstens SPF 15 worden gebruikt.

Er zijn meldingen geweest van een afname van het nachtzicht tijdens behandeling met acitretin. Patiënten moeten op de hoogte worden gesteld van dit potentiële probleem en gewaarschuwd dat ze voorzichtig moeten zijn wanneer ze in het donker een voertuig besturen. Gezichtsproblemen moeten zorgvuldig worden opgevolgd (zie rubrieken 4.7 en 4.8).

Het dragen van contactlenzen kan onmogelijk worden vanwege het droog zijn van de ogen. Patiënten die contactlenzen dragen, moeten worden uitgesloten van de behandeling of een bril dragen gedurende de periode van de behandeling.

In zeldzame gevallen werd er goedaardige intracraniale hypertensie gemeld. Patiënten met zware hoofdpijn, misselijkheid, braken en gezichtsstoornissen moeten het nemen van acitretin onmiddellijk staken en worden doorverwezen voor een neurologische evaluatie en verzorging (zie rubriek 4.8).

In uiterst zeldzame gevallen werd Capillaire Leksyndroom/Retinoïnezuursyndroom gemeld in wereldwijde postmarketingervaring.

In uiterst zeldzame gevallen werd dermatitis exfoliativa gemeld in wereldwijde postmarketingervaring.

Het bevat glucose (zoals maltodextrine uit maïs). Patiënten met zeldzame glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Systemische behandeling met retinoïden kan leiden tot een stijging van de intracraniale druk. Aangezien tetracyclinen ook een dergelijke stijging van de druk kunnen veroorzaken, mogen patiënten niet tegelijkertijd worden behandeld met Acitretine IFC en een tetracycline.

Comedicatie met methotrexaat of vitamine A en andere retinoïden en acitretin is gecontra- indiceerd (zie rubriek 4.3).

Bij gelijktijdige behandeling met fenytoïne en Acitretine IFC moet eraan worden gedacht dat Acitretine IFC de eiwitbinding van fenytoïne gedeeltelijk vermindert. Een dergelijke invloed op de plasmabinding bij gelijktijdig gebruik van Acitretine IFC en coumarine-anticoagulantia (warfarine) is echter niet waargenomen.

Het anticonceptieve effect van progesteronpillen met lage dosis ("de minipil") kan door interactie met acitretin verminderd worden. Deze pillen mogen derhalve gedurende de behandeling met acitretin niet worden gebruikt als anticonceptiemethode (zie rubriek 4.6). Er werd geen interactie waargenomen met orale oestroprogestatieve anticonceptiva.

Gelijktijdige inname van acitretin en alcohol heeft geleid tot de vorming van etretinaat, wat uiterst teratogeen is. Het mechanisme van dit stofwisselingsproces is nog niet bepaald, dus het is niet duidelijk of andere interagerende agentia ook mogelijk zijn. Hiermee moet rekening worden gehouden bij de behandeling van vrouwen in de vruchtbare leeftijd. . Vrouwen in de vruchtbare leeftijd **mogen** daarom **geen alcohol nuttigen** (in drank, voeding of geneesmiddelen) tijdens en tot 2 maanden na staking van behandeling met acitretin. (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Tot op heden werden er geen interacties van Acitretine IFC met andere producten (bv. digoxine,

cimetidine) waargenomen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Voor mannelijke patiënten die met acitretin worden behandeld wijzen de beschikbare gegevens, op basis van de graad van eventuele blootstelling van de moeder aan het sperma en het zaadvocht, op een risico van teratogene effecten.

Het is bekend dat retinoïden ernstige aangeboren afwijkingen kunnen veroorzaken bij mensen (craniofaciaal, centraal zenuwstelsel, cardiovasculair, skelet, thymus). Een enkel geval met vergelijkbare afwijkingen is ook gemeld na gebruik van acitretin tijdens de zwangerschap.. Net als vitamine A en andere retinoïden kan acitretin misvormingen veroorzaken bij de nakomelingen van verschillende diersoorten, zelfs bij dosisniveaus die bij mensen worden aanbevolen. Aangezien acitretin bij dosisspiegels voor mensen teratogeen is voor dieren, is Acitretine IFC volstrekt gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en vrouwen in de vruchtbare leeftijd mogen daarom niet worden behandeld met Acitretine IFC als een zwangerschap niet kan worden uitgesloten (zie rubriek 4.3).

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd / Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Acitretin is uiterst teratogeen. Het risico te bevallen van een misvormd kind is uitzonderlijk hoog als acitretin voorafgaand aan of tijdens de zwangerschap wordt genomen, ongeacht hoe lang of met welke dosis.

acitretin is strikt gecontra-indiceerd bijzwangere vrouwen en voor alle vrouwen in de vruchtbare leeftijd tenzij aan elke van de volgende voorwaarden van het Programma ter voorkoming van zwangerschap (zie rubrieken 4.4) en wordt voldaan:

- 1) De patiënt heeft een ernstige keratinisatiestoornis die niet reageert op standaard behandelingen.
- 2) Het is 100% zeker dat ze de instructies van de arts begrijpt en naleeft.
- 3) Ze is in staat de aangegeven anticonceptiemaatregelen nauwgezet en strekt te treffen.
- 4) Het is fundamenteel dat elke vrouw in de vruchtbare leeftijd die zwanger kan worden en die wordt behandeld met acitretin gedurende tenmiste 1 maand voorafgaand aan de behandeling, tijdens de behandelingsperiode en tot 3 jaar na beëindiging van de behandeling heeft toegepast en dat effectieve anticonceptie wordt voortgezet tijdens de behandeling en gerudende tenmiste 3 jaar na beëindiging van de behandeling .
- 5) Ongeacht de tussenliggende periode moeten telkens als de behandeling wordt herhaald dezelfde effectieve en ononderbroken anticonceptiemaatregelen worden getroffen en aangehouden tot 3 jaar nadien.
- 6) De behandeling mag pas de tweede of derde dag van de volgende normale menstruatieperiode beginnen.
- 7) Aan het begin van de behandeling moet ten laatste drie dagen vóór de eerste dosis wordt gegeven een negatieve zwangerschapstest worden uitgevoerd (minimum gevoeligheid van 25mIU/mL). Tijdens de behandeling moet om de 28 dagen een zwangerschapstest worden uitgevoerd. Voordat op deze bezoeken een voorschrift wordt verstrekt, moet een negatieve zwangerschapstest worden voorgelegd die hoogstens 3 dagen voordien werd uitgevoerd. Na stopzetting van de behandeling moeten er gedurende de 3 jaar na de laatste dosis om de 1 tot 3 maanden zwangerschapstests worden uitgevoerd.
- 8) Voordat de behandeling met acitretin wordt ingesteld, moet de arts patiënten in de vruchtbare leeftijd gedetailleerde informatie verstrekken over de te nemen voorzorgen, het risico van uiterst ernstige foetusmisvorming en de eventuele gevolgen van een zwangerschap tijdens de behandeling met acitretin of tot 3 jaar na onderbreking van de behandeling.
- 9)
- 10) In geval van zwangerschap ondanks deze voorzorgen, is het risico van ernstige foetusmisvorming hoog (bv. craniofaciale defecten, cardiovasculaire of CZS-misvormingen, skelet- en thymusdefecten.) en is de kans op een spontane abortus hoger. Dit risico geldt in het bijzonder tijdens en tot 2 maanden na behandeling met acitretin. Tot 3 jaar na onderbreking van de behandeling met acitretin is het risico lager (vooral bij vrouwen die geen alcohol hebben genuttigd), hoewel het niet volkomen kan worden uitgesloten omwille van de mogelijke vorming van etretinaat.
- 11) Vrouwen in de vruchtbare leeftijd **mogen geen alcohol nuttigen** (in drank, voeding of geneesmiddelen) tijdens behandeling met acitretin en tot 2 maanden na staking van de behandeling (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.2).

De voornaamste anticonceptiemethode is een gecombineerd hormonaal anticonceptiemiddel of een spiraaltje en ook het gebruik van een condoom of een pessarium is raadzaam. Progesteronproducten met lage dosis (minipillen) alleen zijn niet raadzaam aangezien er aanwijzingen zijn van mogelijke interferentie met hun anticonceptieve effect.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd mogen geen bloed krijgen van patiënten die worden behandeld met acitretin.(zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Acitretine IFC is lipofiel en komt in de moedermelk terecht. Patiënten mogen geen borstvoeding geven tijdens een behandeling met Acitretine IFC (zie rubriek 4.3).

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

Acitretine IFC heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Er zijn meldingen geweest van een afname van het nachtzicht tijdens behandeling Acitretine IFC. In zeldzame gevallen heeft dit probleem zich blijven voordoen na stopzetting van de behandeling. Patiënten moeten op de hoogte worden gesteld van dit potentiële probleem en gewaarschuwd dat ze voorzichtig moeten zijn wanneer ze in het donker of in een tunnel een voertuig besturen. Gezichtsproblemen moeten zorgvuldig worden opgevolgd (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

De meeste patiënten die met acitretin worden behandeld, ondervinden ongewenste bijwerkingen. Deze verdwijnen echter meestal wanneer de dosis wordt verlaagd of de behandeling wordt gestaakt. Bij aanvang van de behandelingsperiode verergeren soms de symptomen van psoriasis.

De ongewenste bijwerkingen die het vaakst worden waargenomen, zijn symptomen van hypervitaminose A, bv. droge lippen, wat kan worden verminderd door een vette zalf aan te brengen.

De ongewenste bijwerkingen die voor acitretin zijn gemeld bij klinische proeven of als postmarketingvoorvallen worden hieronder opgesomd per systeem-/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100, < 1/10$) Soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$) Zeer zelden ($\geq 1/10.000$)

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

Infecties en en parasitaire aandoeningen Niet bekend	Vulvogaginitis wegens <i>Candida albicans</i>
Immuunsysteemaandoeningen Niet bekend	Overgevoeligheid type I
Zenuwstelselaandoeningen Vaak Soms Zelden	Hoofdpijn Duizeligheid Perifere zenuwaandoening

Zeer zelden	Goedaardige intracraniale hypertensie (zie deel 4.4)
Oogaandoeningen Zeer vaak Soms Zeer zelden	Droge of ontstoken slijmvliezen (bv. conjunctivitis, xeroftalmie), wat tot intolerantie voor contactlenzen kan leiden Wazig zien Nachtblindheid (zie rubriek 4.4), ulceratieve keratitis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen Niet bekend	Slechthorendheid, tinnitus
Bloedvataandoeningen Niet bekend	Roodheid, Capillaire Leksyndroom/Retinoïnezuursyndroom
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Zeer vaak Niet bekend	Droge en ontstoken slijmvliezen (bv. epistaxis en rinitis) Dysphonia
Maagdarmstelselaandoeningen Zeer vaak Vaak Soms Zeer zelden	Droge mond, dorst Stomatitis, maag- en darmaandoeningen (bv. buikpijn, diarree, misselijkheid, braken) Gingivitis Dysgeusie, anusbloeding
Lever- en galaandoeningen Soms Zeer zelden	Hepatitis Geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen Zeer vaak Vaak Soms Niet bekend	Lipontsteking, pruritus, alopecia, huidafschilfering (over lichaam, vooral de handpalmen en voetzolen) Gevoelige huid, plakkerige huid, dermatitis, abnormale haartextuur, breekbare nagels, perionyxis, erytheem Rhagaden, dermatitis bullosa, fotogevoeligheid Granuloma teleangiectaticum, madarose, dermatitis exfoliativa
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen Vaak Zeer zelden	Arthralgie, myalgie Botpijn, exostose (onderhoudsbehandeling kan leiden tot ontwikkeling van bestaande spinale hyperostose, het opduiken van nieuwe hyperostoselaesies en extraossale calcificatie, zoals werd vastgesteld bij langdurige systemische behandeling met retinoïden) (zie rubriek 4.4)
Algemene aandoeningen toedieningsplaatsstoornissen Vaak	Perifeer oedeem
Onderzoeken Zeer vaak	Leverfunctietest abnormaal (tijdelijke, doorgaans omkeerbare verhoging van transaminasen en alkalische fosfatasen (zie rubriek 4.4). Lipieden abnormaal (tijdens behandeling met hoge

Psychiatrische stoornissen	Veranderde stemming
Niet bekend	Psychotische stoornis

	dosissen acitretin werd een omkeerbare verhoging van serumtriglyceriden en serumcholesterol waargenomen, in het bijzonder bij hoogrisicopatiënten en tijdens langdurige behandeling (zie rubriek 4.4). Een overeenkomstig risico van atherogenese kan niet worden uitgesloten als deze omstandigheden zich blijven voordoen)
--	--

Kinderen

Er zijn occasionele meldingen zijn gedaan van botveranderingen bij **kinderen**, m.i.v. premature epifyse-sluiting, botbreuken, skelethyperostose en extraossale calcificatie na langdurige behandeling met etretinaat, kunnen deze effecten met acitretin worden verwacht. Bij kinderen moeten de groeiparameters en de botontwikkeling goed in het oog worden gehouden.

Diabetici

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In geval van acute overdosis moet het gebruik van acitretin onmiddellijk worden gestaakt. De symptomen van een overdosis zijn identiek aan die van acute hypervitaminose A, m.a.w. hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid of braken, slaperigheid, prikkelbaarheid en pruritus. Er zijn geen verdere specifieke maatregelen nodig omwille van de lage acute toxiciteit van het product

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antipsoriatica, retinoïden voor behandeling van psoriasis, ATC-code: D05BB02

Van Retinol (Vitamine A) is bekend dat het essentieel is voor normale epitheelgroei en -differentiatie, maar de exacte werking van dit effect is nog niet vastgesteld. Zowel retinol als retinoïnezuur kunnen hyperkeratotische en metaplastische huidveranderingen teruggedraaien. Deze effecten worden echter in het algemeen alleen verkregen bij dosissen die in verband worden gebracht met aanzienlijke plaatselijke of systemische toxiciteit.

Acitretin, het werkzame bestanddeel van Acitretine IFC, is een synthetische, aromatische, analoge structuur van retinoïnezuur en de hoofdmoleculiet van etretinaat, dat met succes gedurende een aantal jaren voor de behandeling van psoriasis en andere keratinisatiestoornissen is gebruikt

Klinische studies hebben uitgewezen dat bij psoriasis en dyskeratosis, acitretin zorgt voor normalisering van de epidermale celproliferatie, -differentiatie en -keratinisatie bij dosissen waarvan de bijwerkingen in het algemeen verdraagbaar zijn. Het effect van Acitretine IFC is zuiver symptomatisch: het werkingsmechanisme is nog grotendeels onbekend.

In het geval keratinisat estoornissen is ervaring over een maximale periode 2 jaar beschikbaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Acitretin bereikt 1-4 uur na inname van het geneesmiddel de piekplasmaconcentratie. De biologische beschikbaarheid van oraal toegediend acitretin wordt vergroot door voedsel. De biologische beschikbaarheid van een enkele dosis is ongeveer 60%, maar de inter-patiënt variabiliteit is aanzienlijk (36-95%).

Distributie

Acitretin is zeer lipofiel en dringt gemakkelijk door in de lichaamsweefsels. De eiwitbinding van acitretin is mer dan 99%. Uit experimenten op dieren is gebleken dat acitretin de placentabariere passeert in dusdanig grote hoeveelheden dat het foetusmisvormingen veroorzaakte. Omvill van de lipofiele aard ervan, kan worden verondersteld dat acitretin in aanzienlijke hoeveelheden in de borstvoeding terechtkomt.

Biotransformatie

Acitretin wordt door isomerisatie gemetaboliseerd in haar 13-cis isomeer (cis-acitretin) door glucuronidatie en splitsing van de zijketen.

Uit klinisch bewijs blijkt dat etretinaat kan worden gevormd bij gelijktijdige inname van acitretin en alcohol. Etretinaat is uiterst teratogen en heft een langere halveringstijd (ongeveer 120 dagen) dan acitretin (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 4.6).

Eliminatie

Studies met meerdere dosissen bij patiënten in de leeftijd van 21 - 70 jaar, vertoonden een eliminatie halfwaardetijd van ongeveer 50 uur voor acitretin en 60 uur voor de hoofdmaboliet in plasma, *cis* acitretin, wat ook teratogeen is. Op basis van de langste eliminatiehalveringstijd die bij deze patiënten werd geobserveerd voor acitretin (96 uur) en *cis* acitretin (123 uur), en uitgaande van lineaire kinetiek, kan worden voorspeld dat binnen 36 dagen na beëindiging van de langdurige behandeling meer dan 99% van het geneesmiddel wordt geëlimineerd. Bovendien daalden de plasmaconcentraties van acitretin en *cis* acitretin binnen 36 dagen na beëindiging van de behandeling onder de gevoeligheidslimiet van de analysetest (< 6ng/ml). Acitretin wordt volledig uitgescheiden in de vorm van haar metabolieten in ongeveer gelijke delen via de nieren en de gal.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens wijzen niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogene potentieel.

Bij dieren zijn binnen het bereik van de therapeutische doses voor mensen, embryotoxische en teratogene effecten waargenomen. Bij de muis trad het teratogene effect op in het skeletstelsel (schedel, harde gehemelte, lange botten) en in verschillende organen (hersenen, nieren, ogen).

Bij konijnen is acitretin embryotoxisch en werd een lichte stijging waargenomen van de incidentie van misvormingen van hersenen en gehemelte. De perinatale mortaliteit steeg tot 80% en werd in verband gebracht met verschillende misvormingen van het gehemelte, de ledematen en botvormingsstoornissen. Bij ratten trad alleen een opvallend teratogeen effect op bij hoge dosis, wat zich uitte in een gespleten gehemelte en misvormingen van humerus, ulna en radius.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Acitretine IFC 10 mg capsules

Capsulevulling:

Het bevat glucose (zoals maltodextrine uit maïs)

Natriumascorbaat

Microkristallijne cellulose

Capsulewand

Gelatine Propyleenglycol Natriumlaurilsulfaat Titaniumdioxide (E171) IJzeroxydzwart (E172)

IJzeroxydrood (E172) Schellak

Gezuiverd water

Acitretine IFC 25 mg capsules

Capsulevulling:

Het bevat glucose (zoals maltodextrine uit maïs)

Natriumascorbaat

Microkristallijne cellulose

Capsulewand

Gelatine Propyleenglycol Natriumlaurilsulfaat Titaniumdioxide (E171) IJzeroxydgeel (E172)

IJzeroxydzwart (E172) IJzeroxydrood (E172) Schellak

Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

Acitretine IFC 10 mg capsules: 36 maanden.

Acitretine IFC 25 mg capsules: 36 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de originele verpakking ter beschermen tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC aluminium blisterverpakkingen.

Verpakkingsformaten: 20, 30 en 50 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDELBRENGEN

Industrial Farmacéutica Cantabria, S.A.
Ctra. Cazoña-Adarzo, s/n
39011 Santander (Spanje)

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

Acitretine IFC 10 mg capsules: RVG 107057
Acitretine IFC 25 mg capsules: RVG 107058

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 maart 2011.
Datum van laatste verlenging: 1 oktober 2015.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 12 september 2024