


Neotigason 10 en 25 mg, capsules	RVG 13103 - 13104	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Summary of Product Characteristics		Rev.nr. 1811 Pag. 1 van 14

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Neotigason 10 mg, capsules
Neotigason 25 mg, capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Neotigason 10 mg en Neotigason 25 mg capsules bevatten als werkzame stof 10 resp. 25 mg acitretine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules

Neotigason 10 mg: bruin-witte capsules met het opschrift "10".
Neotigason 25 mg: geel-bruine capsules met het opschrift "25".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties


Uitgebreide en ernstige therapieresistente vormen van psoriasis: uitgebreide psoriasis vulgaris, erythrodermische psoriasis, psoriasis pustulosa generalisata (Von Zumbusch), psoriasis pustulosa van handen en voeten (pustulosis palmo-plantaris, M. Andrews Barber). Neotigason is frequent effectief gebleken bij patiënten, die niet reageerden op voorafgaande behandelingen (bijvoorbeeld koolteer, ditranol, corticosteroiden, PUVA, methotrexaat).

Ichthyosis en ichthyosiforme dermatosen: ichthyosis lamellaris, congenitale erythrodermie, geslachtsgebonden ichthyosis. Erythrokeratodermia variabilis. Andere keratinisatiestoornissen, zoals: dyskeratosis follicularis (ziekte van Darier), hyperkeratosis palmo-plantaris, pityriasis rubra pilaris. Lichen ruber planus van huid en slijmvliezen. Porokeratosen. Andere ernstige therapieresistente dermatosen, die gekenmerkt worden door dyskeratose en/of hyperkeratose.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Neotigason mag alleen worden voorgeschreven door artsen die ervaring hebben met het gebruik van systemische retinoiden en die zich bewust zijn van het risico op teratogeniciteit geassocieerd met acitretine therapie. Zie rubriek 4.6.

In verband met de individuele verschillen in absorptie en metabolisme van acitretine dient de dosering bij elke patiënt individueel te worden vastgesteld. De capsules dienen bij voorkeur eenmaal daags tijdens de maaltijd of met wat melk te worden ingenomen (zie rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen).

Neotigason 10 en 25 mg, capsules	RVG 13103 - 13104	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Summary of Product Characteristics		Rev.nr. 1811 Pag. 2 van 14

De onderstaande aanbevelingen dienen als richtlijn

Volwassenen

De aanbevolen aanvangsdosering bedraagt 25 mg (1 capsule à 25 mg) of 30 mg (3 capsules à 10 mg) per dag gedurende 2 tot 4 weken.

De onderhoudsdosering moet op geleide van de ernst van het klinische beeld en de bijwerkingen worden vastgesteld.

In het algemeen treedt er bij een dagdosis van 25-50 mg na een verdere 6-8 weken een optimaal therapeutisch resultaat op.

Het kan in sommige gevallen noodzakelijk zijn de dosis te verhogen tot maximaal 75 mg per dag (d.w.z. 3 capsules à 25 mg).

Bij patiënten met psoriasis wordt de toediening van Neotigason gewoonlijk gestaakt wanneer de erupties (bijna) volledig zijn verdwenen. Nieuwe exacerbaties kunnen op de hierboven beschreven wijze worden behandeld.

Bij keratinisatiestoornissen moet de onderhoudsdosering zo laag mogelijk zijn. De onderhoudsdosering kan dan 10 mg/dag zijn en mag niet hoger dan 30 mg/dag zijn.

Combinatietherapie:

Wanneer de toediening van Neotigason wordt gecombineerd met andere vormen van behandeling, is het soms mogelijk de Neotigason-dosering te verlagen op geleide van het behandelingsresultaat.

Standaard uitwendige behandelingen kunnen over het algemeen worden voortgezet en interfereren niet met Neotigason.

4.3. Contra-indicaties

ZWANGERSCHAP: Neotigason is zeer teratogeen en is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap. Het zelfde geldt voor alle vrouwen in de vruchtbare leeftijd, tenzij strikte anticonceptie wordt toegepast in de periode van 4 weken voor aanvang van de behandeling, gedurende de behandeling en tot 3 jaar na beëindiging van de behandeling (zie rubriek 4.6).

BORSTVOEDING: Neotigason is gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding.

Neotigason is tevens gecontra-indiceerd bij patiënten:


- met ernstige leverinsufficiëntie,
- met ernstige nierinsufficiëntie,
- hypervitaminose A,
- chronisch sterk verhoogde lipidenspiegels in het bloed,
- overgevoeligheid voor acitretine of een van de hulpstoffen
- overgevoeligheid voor andere retinoïden.

Neotigason is gecontra-indiceerd bij kinderen.

Aangezien zowel acitretine als tetracyclinen een toename van de intracraniale druk kunnen veroorzaken, mogen deze niet tegelijkertijd worden gegeven (zie rubriek 4.5).

Er is een toegenomen risico op hepatitis gerapporteerd bij gelijktijdig gebruik van methotrexaat en etretinaat. Gelijktijdig gebruik van methotrexaat en acitretine is gecontra-indiceerd.

Neotigason dient niet samen met laag gedoseerd progesteron anticonceptiva (de "minipil") gebruikt te worden (zie rubriek 4.5 en 4.6).

Neotigason 10 en 25 mg, capsules	RVG 13103 - 13104	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Summary of Product Characteristics		Rev.nr. 1811 Pag. 3 van 14

Gelijktijdig gebruik van acitretine en vitamine A of andere retinoïden is gecontra-indiceerd vanwege het risico op hypervitaminosis A (zie rubriek 4.5).

4.4. Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Teratogene effecten

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

Neotigason is strikt gecontra-indiceerd bij:


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

Programma ter voorkoming van zwangerschap:

Dit geneesmiddel is TERATOGEEN.

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

- Uitgebreide en ernstige therapieresistente vormen van psoriasis: uitgebreide psoriasis vulgaris, erythrodermische psoriasis, psoriasis pustulosa generalisata (Von Zumbusch), psoriasis pustulosa van handen en voeten (pustulosis palmo-plantaris, M. Andrews Barber). Neotigason is frequent effectief gebleken bij patiënten, die niet reageerden op voorafgaande behandelingen (bijvoorbeeld koolteer, ditranol, corticosteroiden, PUVA, methotrexaat). Ichthyosis en ichthyosiforme dermatosen: ichthyosis lamellaris, congenitale erythrodermie, geslachtsgebonden ichthyosis. Erythrokeratodermia variabilis. Andere keratinisatiestoornissen, zoals: dyskeratosis follicularis (ziekte van Darier), hyperkeratosis palmo-plantaris, pityriasis rubra pilaris. Lichen ruber planus van huid en slijmvliezen. Porokeratosen. Andere ernstige therapieresistente dermatosen, die gekenmerkt worden door dyskeratose en/of hyperkeratose (zie rubriek 4.1. Therapeutische indicaties).
- Een mogelijke zwangerschap moet worden onderzocht bij alle vrouwelijke patiënten.
- Zij begrijpt het teratogene risico.
- Zij begrijpt de noodzaak van een strikte maandelijks terugkerende controle.
- Zij begrijpt de noodzaak van en accepteert effectieve anticonceptie die zonder onderbreking wordt toegepast 1 maand voorafgaand aan de behandeling, tijdens de behandeling en gedurende 3 jaar na beëindiging van de behandeling. Er dient ten minste één zeer effectieve anticonceptiemethode (dat wil zeggen een gebruiker onafhankelijke 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 maandelijks tijdens de behandeling en iedere 1-3 maanden gedurende 3 jaar na beëindiging van de behandeling.

Neotigason 10 en 25 mg, capsules	RVG 13103 - 13104	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Summary of Product Characteristics		Rev.nr. 1811 Pag. 4 van 14

- Zij heeft verklaard dat ze de gevaren en de noodzakelijke voorzorgen samenhangend met het gebruik van acitretine heeft begrepen.

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

De voorschrijver moet zich ervan overtuigen dat:

- De patiënte voldoet aan de eisen van het bovengenoemde Programma ter voorkoming van zwangerschap waaronder een bevestiging dat ze over voldoende begripsvermogen beschikt.
- De patiënte de hierboven vermelde voorwaarden accepteert.
- De patiënte begrijpt dat zij op een consequente en correcte wijze één zeer effectieve anticonceptiemethode (dat wil zeggen een gebruikeronafhankelijke methode), of twee elkaar 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 acitretine, dan moet de behandeling gestaakt worden. De patiënt moet voor evaluatie en advies worden doorverwezen naar een arts gespecialiseerd in of ervaring met teratologie.

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

Anticonceptie

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


Bij vrouwen die mogelijk het risico lopen zwanger te raken, is een minimum vereiste dat ze ten minste één zeer effectieve anticonceptiemethode toepassen (dat wil zeggen een gebruikeronafhankelijke 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 acitretine worden voortgezet, zelfs bij patiënten met amenorroe.

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

Zwangerschapstest

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

Voorafgaand aan de behandeling

Neotigason 10 en 25 mg, capsules	RVG 13103 - 13104	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Summary of Product Characteristics		Rev.nr. 1811 Pag. 5 van 14

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

Vervolgconsulten

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

Einde van de behandeling

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

Beperkingen bij het voorschrijven en leveren

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

Deze maandelijks 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.

Alle patiënten dienen door de arts te worden geïnformeerd over het risico op teratogeniciteit en de strikte maatregelen die genomen worden moeten om zwangerschap te voorkomen. Dit geldt zowel voor mannelijke als vrouwelijke patiënten.

Mannelijke patiënten

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

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


Aanvullende voorzorgen

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

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

Educatiemateriaal

Om de voorschrijvende artsen, apothekers en patiënten te helpen om blootstelling van de foetus aan acitretine te voorkomen, zorgt de registratiehouder voor voorlichtingsmaterialen om de waarschuwingen over de teratogenese van acitretine te benadrukken, om advies te geven over

Neotigason 10 en 25 mg, capsules	RVG 13103 - 13104	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Summary of Product Characteristics		Rev.nr. 1811 Pag. 6 van 14

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.

In klinische studies is aangetoond dat etretinaat kan worden gevormd bij gelijktijdige inname van acitretine en alcohol. Etretinaat is zeer teratogeen en heeft een langere halfwaardetijd (ongeveer 120 dagen) dan acitretine. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd mogen geen alcohol consumeren (in drank, voedsel of geneesmiddelen) tijdens de behandeling en tot 2 maanden na beëindiging van de behandeling. Strikte maatregelen om zwangerschap te voorkomen en zwangerschapstesten dienen te worden afgenomen tot 3 jaar na beëindiging van de behandeling (zie rubrieken 4.6 en 5.2).

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die kinderen kunnen krijgen mogen geen donorbloed ontvangen van patiënten die behandeld worden met acitretine. Patiënten die behandeld worden met acitretine mogen geen bloed doneren tijdens de behandeling en tot 3 jaar na beëindiging van de behandeling.

Vanwege het risico op foetale malformaties, mag dit geneesmiddel niet doorgegeven worden aan anderen. Ongebruikt product of product waarvan de houdbaarheidsdatum is verstreken moet worden getourneerd aan de apotheek voor vernietiging.


In verband met de mogelijke effecten op de leverfunctie dient deze tijdens de behandeling regelmatig gecontroleerd te worden. Voorafgaande aan het instellen van de behandeling is eveneens een controle noodzakelijk. Tijdens de eerste 2 maanden van de behandeling zijn controles iedere 1-2 weken en daarna iedere 3 maanden als minimum te beschouwen. Indien men afwijkende waarden voor de leverfunctie vindt, dient men wekelijks te controleren. Indien de waarden voor de leverfunctie niet naar het normale bereik terugkeren of verslechteren, moet de behandeling met Neotigason gestaakt worden. In dergelijke gevallen is het raadzaam de leverfunctie gedurende tenminste 3 maanden te blijven controleren (zie rubriek 4.8).

Serumcholesterol en serumtriglyceriden (nuchtere waarden) moeten voorafgaand aan de behandeling, 1 maand na aanvang en daarna elke 3 maanden gedurende de behandeling worden gecontroleerd.

Er zijn zeldzame meldingen van een benigne intracraniale hypertensie. De patiënten met ernstige hoofdpijn, misselijkheid, braken en visuele stoornissen dienen onmiddellijk de behandeling met acitretine te beëindigen en worden doorverwezen voor neurologische evaluatie en zorg (zie rubriek 4.8).

Bij volwassenen, met name bejaarden, die een langdurige behandeling met acitretine ondergaan, moeten met regelmatige intervallen passende controles worden uitgevoerd met het oog op mogelijke afwijkingen in botvorming (bv. röntgenfoto's de wervelkolom, pijpbeenderen, inclusief enkels en polsen). Wanneer er afwijkingen ontstaan, dient het voortzetten van de behandeling te worden besproken met de patiënt. De risico's dienen zorgvuldig tegen het te verwachten therapeutische effect te worden afgewogen.

Omdat er incidenteel meldingen zijn gedaan van botveranderingen bij kinderen, inclusief premature epifyse-sluiting, skelethyperostose en extraossale calcificatie na langdurige behandeling met etretinaat, kunnen deze effecten met de actieve metaboliet acitretine worden verwacht. Groei parameters en bot ontwikkeling dienen nauwkeurig te worden gecontroleerd bij kinderen die behandeld worden met Neotigason.

Neotigason 10 en 25 mg, capsules	RVG 13103 - 13104	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Summary of Product Characteristics		Rev.nr. 1811 Pag. 7 van 14

Verminderd zien in het donker is gemeld tijdens behandeling met Neotigason. Patiënten moeten hierop gewezen worden en tot voorzichtigheid gemaand worden bij het besturen van een voertuig in het donker. Visusproblemen dienen nauwgezet gevolgd te worden (zie rubrieken 4.7 en 4.8).

Benadrukt moet worden dat op dit moment zijn niet alle gevolgen van een chronische toediening van Neotigason bekend.

Het effect van UV-straling wordt door de behandeling met retinoïden versterkt en daarom dienen patiënten uitgebreide blootstelling aan zonlicht en ongebeleid gebruik van zonnebanken te vermijden. Wanneer noodzakelijk dient een zon beschermingsproduct met een hoge beschermingsfactor van minstens SPF 15 te worden gebruikt.

Behandeling met hoge doseringen retinoïden kan stemmingswisselingen waaronder geïrriteerdheid, agressie en depressie veroorzaken.

Patiënten met verhoogd risico:

Bij patiënten met diabetes, alcoholisme, obesitas, cardiovasculaire risicofactoren of stoornissen van het vetmetabolisme die met acitretine worden behandeld, is een frequentere controle noodzakelijk van serum waarden voor lipiden en/of glycaemie, en andere cardiovasculaire risico indicatoren, bv. bloeddruk.

In diabetici kunnen retinoïden de glucosetolerantie doen toenemen of afnemen. De bloedsuikerspiegels dienen daarom vaker te worden gecontroleerd dan gebruikelijk in de vroege stadia van behandeling. Voor alle patiënten met verhoogd risico waar de cardiovasculaire risico-indicatoren niet terugkeren naar normaal of verder verslechteren, moet dosisvermindering of staken van de behandeling met Neotigason worden overwogen.

Zeer zeldzame gevallen van capillair lek syndroom / retinoïnezuur syndroom zijn gemeld uit wereldwijde post marketing ervaring.

Zeer zeldzame gevallen van exfoliatieve dermatitis zijn gemeld uit wereldwijde post marketing ervaring.

Psychische stoornissen


Depressie, verergering van depressie, angst, stemmingswisselingen zijn gemeld bij met systemische tretinoïne behandelde patiënten, waaronder acitretine. Bijzondere aandacht dient te worden besteed aan patiënten met een voorgeschiedenis van depressie. Alle patiënten dienen gecontroleerd te worden op symptomen van depressie en, indien noodzakelijk, verwezen te worden voor een passende therapie. Signalering van verslechtering van de geestelijke toestand door familie of vrienden kan nuttig zijn.

Neotigason bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Systemische behandeling met retinoïden kan leiden tot een verhoging van de intracraniale druk. Aangezien ook tetracyclinen een dergelijke drukverhoging kunnen veroorzaken, dient een patiënt niet gelijktijdig met Neotigason en een tetracycline behandeld te worden (zie rubriek 4.3).

Neotigason 10 en 25 mg, capsules	RVG 13103 - 13104	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Summary of Product Characteristics		Rev.nr. 1811 Pag. 8 van 14

Een verhoogde kans op hepatitis is gerapporteerd bij de comediatie van etretinaat en methotrexaat. Dientengevolge dient de combinatie van acitretine (metaboliët van etretinaat) en methotrexaat als een contra-indicatie te worden beschouwd (zie rubriek 4.3).

Wanneer naast Neotigason ook fenytoïne wordt gebruikt moet men bedenken, dat Neotigason fenytoïne gedeeltelijk kan verdringen van zijn bindingsplaatsen aan plasma-eiwitten. De klinische significantie is vooralsnog niet bekend.

Het anticonceptief effect van laag gedoseerd progesteron pillen ("de minipil") kan worden verminderd door interactie met acitretine. Deze pillen dienen daarom niet te worden gebruikt als anticonceptivum tijdens een Neotigason behandeling. Interacties met gecombineerde orale oestrogeen/progestageen contraceptiva zijn niet waargenomen (zie rubriek 4.6)

Gelijktijdige inname van acitretine met alcohol leidde tot de vorming van etretinaat, dat zeer teratogeen is. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd mogen daarom geen alcohol consumeren (in drank, voedsel of medicijnen) tijdens de behandeling met acitretine en gedurende 2 maanden na beëindiging van de behandeling (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Voor interacties met alcohol bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd en de effecten op de zwangerschap: zie rubriek 4.6.

Het gelijktijdig innemen van vitamine A en andere retinoïden is gecontra-indiceerd in verband met het mogelijke optreden van hypervitaminose A (zie rubriek 4.3).


Interacties van Neotigason met andere preparaten (bv. digoxine, cimetidine) zijn tot nu toe niet waargenomen.

Bij onderzoek naar het effect van acitretine op de eiwitbinding eigenschappen van anticoagulantia van het cumarine type (warfarine) is er geen interactie geconstateerd.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Neotigason is zeer teratogeen. Het gebruik van acitretine is gecontra-indiceerd voor vrouwen die tijdens of binnen 3 jaar na de beëindiging van de behandeling zwanger kunnen raken. Het risico op een kind met ernstige aangeboren afwijkingen (craniofaciaal, centraal zenuwstelsel, cardiovasculair, skelet, thymus) is uitzonderlijk hoog wanneer acitretine wordt gebruikt voor of tijdens de zwangerschap, ongeacht de duur van de behandeling of de hoogte van de dosering. Ook na gebruik van acitretine tijdens de zwangerschap is een enkel geval met soortgelijke afwijkingen gemeld. Acitretine heeft met vitamine A en andere retinoïden gemeen dat het malformaties kan veroorzaken in de nakomelingen van verschillende diersoorten, zelfs bij doseringsniveaus zoals aanbevolen voor mensen. Aangezien acitretine teratogeen is in dieren bij humane doseringsniveaus, is Neotigason absoluut gecontraïndiceerd gedurende de zwangerschap en mogen vrouwen in de vruchtbare leeftijd niet behandeld worden met Neotigason als een zwangerschap niet kan worden uitgesloten (zie rubriek 4.3).

Bij de behandeling van vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd met een zeer ernstig of invaliderend ziektebeeld, kan de behandelend arts overwegen toch Neotigason voor te schrijven, wanneer er geen therapeutisch alternatief beschikbaar is. Neotigason dient alleen te worden voorgeschreven door artsen die ervaring hebben met het gebruik van systemische retinoïden, bij voorkeur dermatologen, en die weten dat er een grote kans is op teratogeniciteit als Neotigason tijdens de zwangerschap wordt gebruikt.


Neotigason 10 en 25 mg, capsules	RVG 13103 - 13104	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Summary of Product Characteristics		Rev.nr. 1811 Pag. 9 van 14

Omzetting van acitretine in etretinaat wordt verhoogd door alcohol. De vorming, in vivo, van etretinaat uit acitretine zonder gelijktijdige alcoholinname kan voornamelijk niet worden uitgesloten. Etretinaat is eveneens een teratogene stof. Omdat etretinaat in vetweefsel wordt opgeslagen en een hogere eliminatiehalfwaardetijd (ongeveer 120 dagen) heeft dan acitretine, mogen vrouwen in de vruchtbare leeftijd geen ethanol gebruiken tijdens de therapie met Neotigason. Tevens dienen vrouwen in de vruchtbare leeftijd na het staken van de therapie een anticonceptie periode van 3 jaar aan te houden.

Voordat een Neotigason behandeling wordt ingesteld, moeten potentiële risico's tegen het te verwachten therapeutisch effect worden afgewogen. Voorts moet een aantal voorzorgen STRIKT in acht worden genomen:

Neotigason is gecontra-indiceerd voor alle vrouwen in de vruchtbare leeftijd tenzij aan elk van de volgende voorwaarden wordt voldaan:

1. De patiënt lijdt aan een ernstige keratinisatie stoornis die resistent is tegen standaardtherapie.
2. Er kan op worden vertrouwd dat zij in staat is de instructies van de arts te begrijpen en te volgen.
3. Zij is in staat op betrouwbare wijze de bepaalde anticonceptie maatregelen zonder fouten op te volgen.
4. Het is absoluut essentieel dat elke vrouw in de vruchtbare leeftijd die behandeling met Neotigason moet ondergaan efficiënte anticonceptie gebruikt (bij voorkeur twee elkaar aanvullende voorbehoedsmiddelen) zonder onderbreking vier weken vóór, tijdens en tot 3 jaar na de beëindiging van behandeling met Neotigason. De patiënt moet worden opgedragen om in het geval van vermoedelijke zwangerschap onmiddellijk een arts te contacteren.
5. De therapie dient op de tweede of derde dag van de volgende normale menstruele cyclus te beginnen.
6. Bij het begin van therapie, moet een negatief resultaat van de zwangerschapstest (minimumgevoeligheid van 25mIU/ml) worden verkregen, maximaal 3 dagen alvorens de eerste dosis wordt gegeven. Tijdens therapie, moeten zwangerschapstests met 28 dagenintervallen worden uitgevoerd. Een negatieve zwangerschapstest niet ouder dan 3 dagen is verplicht alvorens het recept bij deze bezoeken wordt voorgeschreven. Na het staken van de therapie dienen de zwangerschapstests met 1-3 maandelijkse intervallen te worden uitgevoerd, voor een periode van 3 jaar nadat de laatste dosis wordt gegeven.
7. Alvorens de therapie met acitretine wordt ingesteld, dient de arts patiënten in de vruchtbare leeftijd die zwanger kunnen worden gedetailleerde informatie te geven over de te nemen voorzorgsmaatregelen, het risico op zeer ernstige foetale misvormingen, en de mogelijke gevolgen als de zwangerschap tijdens behandeling met acitretine of binnen 3 jaar na het beëindigen van therapie voorkomt.
8. Dezelfde efficiënte en ononderbroken anticonceptie maatregelen moeten worden getroffen telkens als de therapie wordt herhaald, ongeacht hoe lang de tussenliggende periode geweest is, en moet daarna 3 jaar worden voortgezet.
9. Indien een zwangerschap optreedt, ondanks deze voorzorgsmaatregelen, is er een hoog risico op ernstige misvorming van de foetus (bv. craniofaciale defecten, cardiale en vasculaire of centrale zenuw stelsel misvormingen, skeletachtige- en thymus defecten.) en een verhoogde incidentie van spontane abortussen. Dit risico bestaat vooral tijdens behandeling met acitretine en 2 maanden na behandeling. Tot 3 jaar na beëindiging van de behandeling met acitretine is het risico lager (in het bijzonder bij vrouwen die geen alcohol hebben gebruikt) maar kan niet volledig worden uitgesloten wegens mogelijke vorming van etretinaat.
10. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd mogen geen alcohol consumeren (in drank, voedsel of medicijnen) tijdens de behandeling met acitretine en tot 2 maanden na het staken van behandeling (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.2).

Neotigason 10 en 25 mg, capsules	RVG 13103 - 13104	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Summary of Product Characteristics		Rev.nr. 1811 Pag. 10 van 14

De primaire anticonceptiemethode is een gecombineerde hormonale anticonceptiva of een spiraaltje en men adviseert dat tevens een condoom of een pessarium wordt gebruikt. Lage dosis producten met alleen progesteron (minipil) worden afgeraden wegens aanwijzingen van mogelijke interferentie met hun anticonceptieve werking.

Voor mannelijke patiënten die met acitretine worden behandeld, wijzen de beschikbare gegevens - die op het niveau van blootstelling van de moeder aan het sperma en het zaadvocht worden gebaseerd - op een mogelijk minimaal risico van teratogene effecten.

Zwangerschap

Neotigason is gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Neotigason is lipofiel en gaat over in de moedermelk. Tijdens de therapie met Neotigason dient geen borstvoeding gegeven te worden (zie rubriek 4.3).

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

Verminderd nachtelijk zicht is gemeld met acitretine therapie (zie sectie 4.8). De patiënten moeten over dit potentiële probleem worden geadviseerd en worden gewaarschuwd om voorzichtig te zijn wanneer zij 's nachts een voertuig besturen of machines bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Bijwerkingen treden op bij meeste patiënten die met acitretine behandeld worden. Echter, de meeste bijwerkingen zijn dosisgebonden en gewoonlijk reversibel bij vermindering van de dosering of staken van de behandeling.

Bij de start van de behandeling met acitretine kan er een voorbijgaande verergering van de psoriasis-symptomen optreden.

De meest voorkomende bijwerkingen zijn symptomen van hypervitaminosis A, bv. droge lippen, waarbij het aanbrengen van een vette zalf kan helpen.

De gemelde bijwerkingen zijn in de volgende lijst weergegeven en ingedeeld op systeemorgaanklasse en frequentie van voorkomen.

De frequenties worden als volgt gedefinieerd:

zeer vaak ($\geq 1/10$)

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


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

zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)


zeer zelden ($< 1/10.000$)

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

Infecties en parasitaire aandoeningen Niet bekend	Vulvo-vaginitis veroorzaakt door <i>Candida albicans</i>
Immuunsysteemaandoeningen Niet bekend	Type 1 overgevoeligheid
Zenuwstelselaandoeningen Vaak	Hoofdpijn

Neotigason 10 en 25 mg, capsules	RVG 13103 - 13104	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Summary of Product Characteristics		Rev.nr. 1811 Pag. 11 van 14

Soms	Duizeligheid
Zelden	Perifere neuropathie
Zeer zelden	Benigne intracraniale hypertensie (zie rubriek 4.4)
Oogaandoeningen	
Zeer vaak	Droge slijmvliezen en ontsteking van de slijmvliezen (bv. conjunctivitis, xerophthalmie), wat kan leiden tot intolerantie voor contact lenzen
Soms	Wazig zien
Zeer zelden	Nachtblindheid (zie rubriek 4.4), ulceratieve keratitis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Niet bekend	Gehoortoornissen, oorsuizen
Bloedvataandoeningen	
Niet bekend	Blozen, capillair lek syndroom / retinoïnezuur syndroom
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer vaak	Droge slijmvliezen en ontsteking van de slijmvliezen (bv. neusbloeding en rhinitis)
Niet bekend	Dysfonie
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Droge mond, dorst
Vaak	Stomatitis, gastro-intestinale stoornis (bv. buikpijn, diarree, misselijkheid, braken)
Soms	Tandvleesontsteking
Niet bekend	smaakstoornis, rectale bloeding
Lever- en galaandoeningen	
Soms	Hepatitis
Zeer zelden	Geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	Cheilitis, jeuk, alopecia, afschilfering van de huid (over het hele lichaam, met name op de handpalmen en de voetzolen)
Vaak	Fragiele huid, plakkerige huid, dermatitis, abnormale haar textuur, brosse nagels, ontsteking van het nagelbed, erytheem, huidatrofie
Soms	Rhagaden, dermatitis met blaarvorming, lichtgevoeligheidsreactie
Niet bekend	Pyogeen granuloom, madarose, exfoliatieve dermatitis

Neotigason 10 en 25 mg, capsules	RVG 13103 - 13104	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Summary of Product Characteristics		Rev.nr. 1811 Pag. 12 van 14

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen Vaak Zeer zelden	Gewrichtspijn, spierpijn Pijn in de botten, exostose (onderhoudsbehandeling kan resulteren in progressie van bestaande ruggegraatshyperostosis, met verschijning van nieuwe hyperostotische letsels en in extraskeletale calcificatie, zoals waargenomen bij langdurige systemische behandeling met retinoïden) (zie rubriek 4.4).
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Vaak	Perifeer oedeem
Onderzoeken Zeer vaak	Afwijkende lever functie testen (tijdelijke, gewoonlijk reversibele verhoging van transaminases en alkalische fosfatase) (zie rubriek 4.4) Vetzuren abnormaal (tijdens behandeling met hoge doseringen acitretine, is reversibel verhoging van serum triglyceriden en serum cholesterol opgetreden, met name bij patiënten met een verhoogd risico en tijdens langdurige behandeling (zie rubriek 4.4). Een hiermee geassocieerd risico op atherogenese kan niet worden uitgesloten als deze aandoeningen aanhouden).

Kinderen

Er zijn incidentele meldingen van botveranderingen bij kinderen, inclusief premature epifyse-sluiting, skelethyperostose en extraossale calcificatie na langdurige behandeling met etretinaat, deze effecten kunnen ook met Neotigason worden verwacht. Bij kinderen dienen de groei parameters en bot ontwikkeling nauwkeurig te worden gecontroleerd.

Diabetici

Retinoïden kunnen de glucose tolerantie zowel doen toenemen als afnemen (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

Bij acute overdosering moet het gebruik van acitretine gelijk worden stopgezet. Verdere speciale maatregelen zijn niet noodzakelijk vanwege de lage acute toxiciteit van het preparaat. Overdosering met acitretine leidt tot het klinische beeld van een acute hypervitaminose A, met hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid en/of braken, slaperigheid, prikkelbaarheid en jeuk.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Neotigason 10 en 25 mg, capsules	RVG 13103 - 13104	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Summary of Product Characteristics		Rev.nr. 1811 Pag. 13 van 14

Retinol (vitamine A) is noodzakelijk voor de normale groei en differentiatie van het epitheel. Het werkingsmechanisme van retinol is nog niet geheel opgehelderd. Zowel retinol als retinoïnezuur oefenen een gunstige invloed uit op hyperkeratotische en metaplastische veranderingen van de huid. Deze werking wordt echter alleen verkregen bij doseringen, die duidelijke lokale en systemische bijwerkingen teweegbrengen.

Acitretine, het werkzame bestanddeel van Neotigason, is een synthetisch aromatisch analogon van retinoïnezuur en de voornaamste metaboliet van etretinaat, dat in het verleden verscheidene jaren met succes werd toegepast bij de behandeling van psoriasis en andere keratinisatiestoornissen. Klinisch onderzoek heeft bevestigd, dat acitretine bij psoriasis en dyskeratosen een normalisatie van de epidermale celproliferatie, differentiatie en verhoorning teweegbrengt in doseringen, waarvan de bijwerkingen in het algemeen verdraagbaar waren. De werking van Neotigason is zuiver symptomatisch: het werkingsmechanisme is nog grotendeels onbekend.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt gemiddeld ca. 60 % van de toegediende dosis opgenomen. De interindividuele spreiding in opname is aanzienlijk. De biologische beschikbaarheid van oraal acitretine wordt bevorderd door het middel tezamen met voedsel in te nemen. De maximale plasmaconcentratie van acitretine wordt 1 tot 4 uur na inname bereikt.

In klinische studies is aangetoond dat etretinaat kan worden gevormd bij gelijktijdige inname van acitretine en alcohol. Etretinaat is zeer teratogeen en heeft een langere halfwaardetijd (ongeveer 120 dagen) dan acitretine (zie rubriek 4.4, 4.5, en 4.6).

Eiwitbinding

Acitretine wordt voor meer dan 99% aan plasma-eiwitten gebonden.

Metabolisme

Biotransformatie geschiedt op de volgende wijze: isomerisatie in zijn 13-cis isomeer (cis acitretine), bèta oxydatie van de zijketen en glucuronidering.

Eliminatie

Op basis van farmacokinetische studies na herhaalde toediening blijkt -de eliminatiehalfwaardetijd van acitretine - ca. 50 uur te bedragen. Voor zijn voornaamste metaboliet, cis acitretine, bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd 60 uur.


Acitretine wordt bijna geheel in de vorm van metabolieten uitgescheiden in nagenoeg gelijke delen via de nieren en de lever resp. de urine en de gal.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding". Verder geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Neotigason 10 en 25 mg, capsules	RVG 13103 - 13104	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Summary of Product Characteristics		Rev.nr. 1811 Pag. 14 van 14

Capsule-inhoud: gelatine, gesproeidroogde glucosestroop, natriumascorbaat, microkristallijne cellulose.

Capsule wand: gelatine, ijzeroxide (zwart, geel, rood) (E172), titaandioxide (E171).

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bijzonderheden.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C in de originele verpakking.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Neotigason 10 mg: 30 bruin-witte capsules met 10 mg acitretine in PVC/PVDC/Al doordrukstrips
Neotigason 25 mg: 30 geel-bruine capsules met 25 mg acitretine in PVC/PVDC/Al doordrukstrips

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzonderheden.

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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN, Baarn
Nederland

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

Neotigason 10 mg: RVG 13103
Neotigason 25 mg: RVG 13104

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 oktober 1989

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.4: 12 november 2018