


Neotigason 10 en 25, capsules 10 en 25 mg	RVG 13103 - 13104	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Summary of Product Characteristics		Rev.nr. 1401 Pag. 1 van 11

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Neotigason 10, capsules 10 mg
Neotigason 25, capsules 25 mg



2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Neotigason 10 en Neotigason 25 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: bruin-witte capsules met het opschrift “ actavis ” en “10”.
Neotigason 25: geel-bruine capsules met het opschrift “ actavis ” en “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, corticosteroïden, 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 retinoïden 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).

De onderstaande aanbevelingen dienen als richtlijn

Neotigason 10 en 25, capsules 10 en 25 mg	RVG 13103 - 13104	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Summary of Product Characteristics		Rev.nr. 1401 Pag. 2 van 11

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 2 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).

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

Neotigason 10 en 25, capsules 10 en 25 mg	RVG 13103 - 13104	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Summary of Product Characteristics		Rev.nr. 1401 Pag. 3 van 11

4.4. Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Neotigason is zeer teratogeen en is gecontra-indiceerd bij 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 voor 2 jaar na beëindiging van de behandeling (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

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.

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 2 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 2 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 geretourneerd 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

Neotigason 10 en 25, capsules 10 en 25 mg	RVG 13103 - 13104	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Summary of Product Characteristics		Rev.nr. 1401 Pag. 4 van 11

ontwikkeling dienen nauwkeurig te worden gecontroleerd bij kinderen die behandeld worden met Neotigason.

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.


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).

Een verhoogde kans op hepatitis is gerapporteerd bij de comediatie van etretinaat en methotrexaat. Dientengevolge dient de combinatie van acitretine (metaboliet 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 voorsnog 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 oestrogen/progestageen contraceptiva zijn niet waargenomen (zie rubriek 4.6)

Neotigason 10 en 25, capsules 10 en 25 mg	RVG 13103 - 13104	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Summary of Product Characteristics		Rev.nr. 1401 Pag. 5 van 11

In een studie met gezonde vrijwilligers leidde gelijktijdige inname van één enkele dosis acitretine samen met alcohol tot de vorming van etretinaat, dat zeer teratogeen is. Het mechanisme van dit metabolisch proces is niet bekend, interacties door andere stoffen zijn ook mogelijk. Hiermee moet rekening worden gehouden bij de behandeling van vrouwen in de vruchtbare leeftijd (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 2 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.

Omzetting van acitretine in etretinaat wordt verhoogd door alcohol. De vorming, in vivo, van etretinaat uit acitretine zonder gelijktijdige alcoholinname kan vooralsnog 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 2 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:

Neotigason 10 en 25, capsules 10 en 25 mg	RVG 13103 - 13104	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Summary of Product Characteristics		Rev.nr. 1401 Pag. 6 van 11

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 2 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 2 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 2 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 2 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 2 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. Zij moet alcoholconsumptie tijdens de behandeling en tot 2 maanden na het staken van behandeling vermijden (zie rubrieken 4.4. en 4.5).

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).

Neotigason 10 en 25, capsules 10 en 25 mg	RVG 13103 - 13104	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Summary of Product Characteristics		Rev.nr. 1401 Pag. 7 van 11

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 psoriasissymptomen 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 Candida albicans
Immuunsysteemaandoeningen	
Niet bekend	Type 1 overgevoeligheid
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Hoofdpijn
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	Gehoorstoorissen, oorsuizen
Bloedvataandoeningen	
Niet bekend	Blozen, capillair lek syndroom / retinoïnezuur syndroom

Neotigason 10 en 25, capsules 10 en 25 mg	RVG 13103 - 13104	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Summary of Product Characteristics		Rev.nr. 1401 Pag. 8 van 11

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Zeer vaak	Droge slijmvliezen en ontsteking van de slijmvliezen (bv. neusbloeding en rhinitis)
Maagdarmstelselaandoeningen Zeer vaak Vaak Soms Niet bekend	Droge mond, dorst Stomatitis, gastro-intestinale stoornis (bv. buikpijn, diarree, misselijkheid, braken) Tandvleesontsteking smaakstoornis, rectale bloeding
Lever- en galaandoeningen Soms Zeer zelden	Hepatitis Geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen Zeer vaak Vaak Soms Niet bekend	Cheilitis, jeuk, alopecia, afschilfering van de huid (over het hele lichaam, met name op de handpalmen en de voetzolen) Fragiele huid, plakkerige huid, dermatitis, abnormale haar textuur, brosse nagels, ontsteking van het nagelbed, erytheem Rhagaden, dermatitis met blaarvorming, lichtgevoeligheidsreactie Pyogeen granuloom, madarose, exfoliatieve dermatitis
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen 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

Neotigason 10 en 25, capsules 10 en 25 mg	RVG 13103 - 13104	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Summary of Product Characteristics		Rev.nr. 1401 Pag. 9 van 11

	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

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.

Eiwitbinding

Neotigason 10 en 25, capsules 10 en 25 mg	RVG 13103 - 13104	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Summary of Product Characteristics		Rev.nr. 1401 Pag. 10 van 11

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

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

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

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzonderheden.

Neotigason 10 en 25, capsules 10 en 25 mg	RVG 13103 - 13104	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Summary of Product Characteristics		Rev.nr. 1401 Pag. 11 van 11

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

Actavis Group PTC ehf
Reykjavíkurvegur 76-78
220 IS Hafnarfjörður, IJsland

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

Neotigason 10: RVG 13103
Neotigason 25: 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

Gedeeltelijke herziening rubrieken 4.4 en 4.8: 26 maart 2014