1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vaniqa 11,5% Crème

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke gram crème bevat 115 mg eflornithine (als hydrochloride-monohydraat).

Hulpstoffen met bekend effect:
Iedere gram crème bevat 47,2 mg cetostearylalcohol, 14,2 mg stearylalcohol, 0,8 mg methylparahydroxybenzoaat en 0,32 mg propylparahydroxybenzoaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Crème.

Witte tot bijna-witte crème

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van hirsutisme in het gelaat bij vrouwen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Vaniqa crème tweemaal daags, met minimaal acht uur tussenpauze, op de aangedane plek aanbrengen. De effectiviteit is alleen aangetoond op de te behandelen oppervlakten van het gezicht en onder de kin. Breng de crème alleen op deze plaatsen aan. De maximale hoeveelheid die in klinisch onderzoek veilig is gebruikt bedroeg 30 gram per maand.
Binnen acht weken na het begin van de behandeling kan een verbetering van de aandoening worden waargenomen. Voortzetting van de behandeling kan leiden tot een verdere verbetering en is noodzakelijk om het gunstig effect te laten voortduren. De situatie kan terugkeren tot die van voor de behandeling binnen 8 weken nadat de behandeling is gestaakt. De behandeling dient gestaakt te worden als er binnen vier maanden na het begin van de behandeling geen gunstig effect wordt gezien.
Het kan nodig zijn dat de patiënten naast de behandeling met Vaniqa nog steeds andere ontharingsmethoden (bijvoorbeeld scheren of epileren) moeten blijven gebruiken. In dat geval dienen ze na het scheren of na het gebruik van andere ontharingsmethoden, minstens 5 minuten te wachten voordat de crème wordt aangebracht, aangezien er anders een sterker prikkend of branderig gevoel kan optreden.

Speciale populatie
Ouderen (> 65 jaar): er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.

Pediatrische patiënten:
De veiligheid en werkzaamheid van Vaniqa bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar om het gebruik in deze leeftijdsgroep te ondersteunen.

Lever/nierinsufficiëntie: de veiligheid en werkzaamheid van Vaniqa zijn niet vastgesteld bij vrouwen met lever- of nierinsufficiëntie. Aangezien de veiligheid van Vaniqa niet is onderzocht bij patiënten met ernstige nierfunctievermindering, is voorzichtigheid geboden als Vaniqa aan deze patiënten wordt voorgeschreven. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening
Breng een dun laagje crème aan op de schone en droge aangedane plekken. De crème goed inwrijven. Het geneesmiddel moet zo worden aangebracht dat na het inwrijven geen residu zichtbaar is op de behandelde huid. Na het aanbrengen van dit geneesmiddel goed de handen wassen. Voor een maximaal effect dienen de behandelde plekken niet binnen 4 uur na aanbrengen te worden gereinigd. Cosmetica (waaronder zonnebrandmiddelen) kunnen op de behandelde plekken worden aangebracht, maar niet eerder dan 5 minuten nadat de crème is aangebracht.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Excessieve haargroei kan het gevolg zijn van ernstige onderliggende aandoeningen (b.v. polycysteus ovariumsyndroom, androgenen afscheidende neoplasmen) of van bepaalde werkzame bestanddelen (b.v. ciclosporine, glucocorticosteroïden, minoxidil, fenobarbital, fenytoïne, gecombineerde oestrogeen-androgeen-substitutie). Hiermee dient men rekening te houden bij de algehele medische behandeling van patiënten die mogelijk Vaniqa krijgen voorgeschreven.
Vaniqa is uitsluitend bestemd voor toepassing op de huid. Contact met de ogen of met de slijmvliezen (van b.v. neus of mond) dient te worden vermeden. Bij toepassing op een dunne of gebarsten huid kan er tijdelijk een prikkend of branderig gevoel optreden.
Indien huidirritatie of intolerantie optreedt, dient de crème tijdelijk eenmaal daags te worden aangebracht. Als de irritatie hiermee niet verdwijnt, dient de behandeling te worden onderbroken en dient de arts te worden geraadpleegd.
Dit geneesmiddel bevat cetostearylalcohol en stearylalcohol die lokale huidreacties kunnen veroorzaken (bijvoorbeeld contactdermatitis), alsmede methylparahydroxybenzoaat en propylparahydroxybenzoaat die een allergische reactie kunnen veroorzaken (mogelijk een uitgestelde reactie).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Gegevens verzameld tijdens de klinische studies van een beperkt aantal zwangere vrouwen (22) die het middel hebben gebruikt tonen aan, dat er geen klinisch bewijs is dat de behandeling met Vaniqa bijwerkingen veroorzaakt bij de moeders of de foetussen. Onder deze 22 zwangerschappen die optraden tijdens klinisch onderzoek, traden er 19 op terwijl de vrouw onder behandeling was met Vaniqa. Van deze 19 zwangerschappen resulteerde er 9 in een gezonde baby, 5 vrouwen verkozen onderbreking van de zwangerschap, bij 4 was er een spontane onderbreking en er was 1 geboorteafwijking (Down's syndroom bij een 35 jarige moeder). Tot nu toe zijn er geen andere relevante epidemiologische gegevens beschikbaar. Dierstudies hebben toxiciteit voor reproductie aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor mensen is onbekend.
Derhalve dienen vrouwen die zwanger zijn of van plan zijn zwanger te worden andere methoden voor gezichtsontharing te gebruiken.
Borstvoeding
Het is niet bekend of eflornithine/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Vrouwen dienen Vaniqa niet te gebruiken tijdens de lactatieperiode.
Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens beschikbaar.

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

Vaniqa heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen betroffen meestal de huid. De intensiteit was voornamelijk mild en ze verdwenen zonder de behandeling met Vaniqa te hoeven onderbreken of medisch in te moeten grijpen. De meest gerapporteerde bijwerking was acne en was meestal mild van aard. In de gecontroleerde studies werd bij de start in vergelijking met de crèmebasis (n= 596) bij 41% van de patiënten acne gezien; 7% van de patiënten behandeld met Vaniqa en 8% behandeld met de crèmebasis bemerkten een verslechtering. Van degenen, die geen acne hadden bij aanvang rapporteerden een gelijk gedeelte (14%) acne tijdens behandeling met zowel Vaniqa als de crèmebasis.
Het onderstaande overzicht toont de frequenties aan van de bijwerkingen die de huid betroffen in klinische onderzoeken en geïsoleerde rapporten volgens de MedDRA conventie. De MedDRA conventie voor frequentie zijn: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100 tot <1/10), soms (≥1/1000 tot <1/100), zelden (≥1/10.000 tot <1/1000), zeer zelden (<1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) waaronder geïsoleerde gevallen. Opgemerkt dient te worden, dat in deze onderzoeken meer dan 1350 patiënten werden behandeld met Vaniqa gedurende een periode van 6 maanden tot een jaar, terwijl slechts iets meer dan 200 patiënten met de crèmebasis werden behandeld gedurende 6 maanden. De meeste bijwerkingen werden zowel voor Vaniqa als voor de crèmebasis met vergelijkbare incidentie gerapporteerd. De bijwerkingen branderige, prikkende, tintelende huid, rash en erytheem werden vaker gerapporteerd met Vaniqa dan met de crèmebasis en zijn aangeduid met een (*).

De frequentie van huidreacties gezien in klinisch onderzoek met Vaniqa volgens de MedDRA frequentie conventie.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak (≥1/10)	Acne
Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Pseudofolliculitis barbae, alopecia, prikkende huid*, branderige huid*, droge huid, pruritus, erytheem*, tintelende huid*, huidirritatie, rash*, folliculitis
Soms (≥1/1000 tot <1/100)	Ingegroeide haren, oedeem van gezicht en mond, dermatitis, rash met papula, huidbloedingen, herpes simplex, eczeem, cheilitis, furunculose, contactdermatitis, abnormale haarstructuur, abnormale haargroei, hypopigmentatie, blozen, gevoelloosheid van de lippen, pijnlijke huid
Zelden (≥1/10.000 tot <1/1000)	Rosacea, seborrhoïsche dermatitis, huidneoplasma, maculopapulaire rash, huidcyste, vesicobullaire rash, huidaandoening, hirsutisme, strakke huid

Pediatrische patiënten
De bij adolescenten waargenomen bijwerkingen zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen die bij volwassenen werden waargenomen.

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
Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
EUROSTATION II, Victor Hortaplein, 40/ 40
B-1060 Brussel
Website: www.fagg.be,
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Aangezien eflornithine slechts in geringe mate door de huid dringt (zie rubriek 5.2), is overdosering zeer onwaarschijnlijk. Indien echter zeer hoge doseringen op de huid worden toegepast of indien de crème per ongeluk wordt ingeslikt, dient gelet te worden op de volgende effecten: haaruitval, zwelling van het gezicht, convulsies, gehoorverlies, gastro-intestinale klachten, verlies van eetlust, hoofdpijn, zwakte, duizeligheid, anemie, trombocytopenie en leukopenie. Deze effecten worden gezien bij het gebruik van therapeutische, intraveneus toegediende, doseringen eflornithine (400 mg/kg/dag of ongeveer 24 g/dag) bij de behandeling van een infectie met *Trypanosoma brucei gambiense* (Afrikaanse slaapziekte).
Als zich symptomen van overdosering voordoen, dient het gebruik van het geneesmiddel te worden gestaakt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige dermatologica, ATC-code: D11A X16.

Werkingsmechanisme
Eflornithine remt op irreversibele wijze het enzym ornithinedecarboxylase, dat betrokken is bij de aanmaak van de haarschacht in de haarfollikel. Er is aangetoond dat Vaniqa de snelheid van de haargroei vertraagt.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
De veiligheid en werkzaamheid van Vaniqa is onderzocht in twee dubbelblinde, gerandomiseerde, vehiculum-gecontroleerde, klinische onderzoeken. Hieraan namen 596 vrouwen deel met huidtype I-VI (395 werden behandeld met Vaniqa, 201 werden behandeld met alleen vehiculum). De vrouwen werden tot 24 weken behandeld. De verandering t.o.v. de uitgangssituatie werd door de arts beoordeeld op een 4-puntsschaal. Dit gebeurde 48 uur nadat de vrouwen de te behandelen plekken in het gelaat en onder de kin hadden geschoren. Hierbij werden o.a. de volgende parameters geëvalueerd: haarlengte en haardichtheid en de aanwezigheid van een donkere waas over de huid die verband houdt met de aanwezigheid van terminaalhaar. Reeds 8 weken na aanvang van de behandeling kon een verbetering worden waargenomen.

De gecombineerde resultaten van deze twee onderzoeken zijn hieronder weergegeven:

Resultaat*	Vaniqa 11,5% Crème	Vehiculum
Beharing verdwenen/ praktisch verdwenen	6%	0%
Duidelijke verbetering	29%	9%
Verbetering	35%	33%
Geen verbetering/ Verslechtering	30%	58%

*Aan het eind van de therapie (week 24). Voor patiënten, die de therapie staakten tijdens het onderzoek is de laatst bekende observatie gebruikt als zijnde de eindobservatie op week 24.

In beide studies werd een statistisch significante ($p \leq 0,001$) verbetering gezien voor Vaniqa ten opzichte van het vehiculum. Dit gold zowel voor vrouwen met een ‘duidelijke verbetering’ als voor vrouwen met als resultaat ‘beharing verdwenen/praktisch verdwenen’. Deze verbeteringen correspondeerden met een vermindering van het donkere waas van de gezichtshuid, dat veroorzaakt wordt door de aanwezigheid van terminaalhaar. Subgroepanalyse toonde een verschillend succespercentage aan waarbij 27% van de niet-blanke vrouwen en 39% van de blanke vrouwen een duidelijke verbetering vertoonden. Analyse van de subgroep toonde ook aan dat 29% van de vrouwen met obesitas (BMI ≥ 30) en 43% van de vrouwen met normaal gewicht (BMI < 30) een ‘duidelijke verbetering’ of ‘verbetering’ vertoonden. Ongeveer 12% van de vrouwen die deelnamen aan klinisch onderzoek waren postmenopausaal. Bij deze postmenopausale vrouwen werd een significante ($p < 0,001$) verbetering gezien ten opzichte van behandeling met het vehiculum.
De deelneemsters die met Vaniqa behandeld waren gaven zelf aan, door middel van antwoorden op 6 vragen via een visual analogue scale, dat zij een duidelijke vermindering van de psychische belasting van de aandoening ondervonden. De belasting die de patiënten ondervonden van de beharing in het gelaat, de gespendeerde tijd voor het verwijderen en achter make-up verbergen van de gezichtsbeharing werd significant verminderd tijdens behandeling met Vaniqa. Patiënten voelden zich meer op hun gemak in diverse sociale en werkomgevingen. De zelfbeoordeling van de patiënt correleerde met de beoordeling van de effectiviteit door de arts. Deze door de patiënt geobserveerde verschillen traden op na 8 weken behandeling. Binnen 8 weken na beëindiging van de behandeling was de situatie weer zoals bij het begin van de behandeling.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Na aanbrengen van Vaniqa op de gezichtshuid van vrouwen die zich scheren, bedroeg tijdens ‘steady state’ de huidpenetratie van eflornithine 0,8%. De ‘steady state’ plasmahalfwaardetijd van eflornithine was ongeveer 8 uur. ‘Steady state’ werd binnen 4 dagen bereikt. De piek- en dalconcentraties van eflornithine tijdens ‘steady state’ bedroegen respectievelijk ongeveer 10 ng/ml en 5 ng/ml. De ‘steady state’
$AUC_{0\text{-}12\ uur}$-waarde was 92,5 ng.uur/ml.
Van eflornithine is geen biotransformatie bekend en het wordt voornamelijk via de urine uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens hebben geen bijzondere risico's voor mensen aan het licht gebracht. Dit is gebaseerd op conventionele studies naar toxiciteit met herhaalde doseringen, genotoxiciteit of carcinogeniciteit waaronder een 12 maanden durende fotocarcinogeniteitsstudie bij muizen.
In een vruchtbaarheidsstudie bij ratten, werden na toepassing van doseringen tot 180 keer de humane dosis op de huid, geen nadelige reproductieve effecten gezien. In teratogeniteitsstudies bij ratten en konijnen werden na toepassing van doseringen tot respectievelijk 180 en 36 keer de humane dosis op de huid, geen teratogene effecten waargenomen. Hogere doseringen resulteerden in toxiciteit van de moeder en van de foetus zonder bewijs van teratogeniteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Cetostearylalcohol;
Macrogol-cetostearylether;
Dimeticon;
Glycerylstearaat;
Macrogol-stearaat;
Methylparahydroxybenzoaat (E218);
Vloeibare paraffine;
Fenoxyethanol;
Propylparahydroxybenzoaat (E216);
Gezuiverd water;
Stearylalcohol;
Natriumhydroxide (E524) (voor het aanpassen van de pH).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Houdbaarheid na eerste opening: 6 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Hoge dichtheid polyethyleentube met polypropyleen schroefdop met 15 g, 30 g of 60 g crème. Mogelijk zijn niet alle verpakkingsgrootten in de handel verkrijgbaar.

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 HANDEL BRENGEN

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Spanje

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

EU/1/01/173/001-003

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van de eerste vergunning: 20 maart 2001
Datum van de laatste hernieuwing: 07 maart 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2019

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau http://www.ema.europa.eu