

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vesanoid, zachte capsules 10 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzaam bestanddeel:

1 zachte capsule bevat 10 mg tretinoïne (all-trans-retinoïnezuur, ATRA).

Hulpstoffen met bekend effect:

1 zachte capsule bevat 107,92 mg sojaolie.

De capsulehuls bevat tussen de 1,93 – 2,94 mg sorbitol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules, zacht

De capsule is ovaal en tweekleurig: oranje-geel/roodachtig-bruin.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Vesanoid (tretinoïne) is geïndiceerd in combinatie met arseentrioxide of chemotherapie voor de behandeling van patiënten met nieuw gediagnosticeerde, gerecidiveerde of voor chemotherapie refractaire acute promyelocytair leukemie (APL) (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

Behandelingsregime

Een combinatie van tretinoïne met chemotherapie of arseentrioxide is effectief en induceert zeer hoge aantallen van hematologische remissie bij patiënten met genetisch bevestigde APL, m.a.w. patiënten bij wie de blasten de t(15;17) door kayotyping of FISH analyse of de PML-RARa fusie zoals gedetecteerd door PCR tonen. Genetische bevestiging van de diagnose is derhalve vereist. Het is aangetoond dat een gecombineerde behandeling met arseentrioxide een effectieve behandelingsmogelijkheid is bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde laag-tot-intermediair risico APL. Echter, aangezien APL wordt gekenmerkt door een hoog risico op vroegtijdige dood als gevolg van een bloeding, schrijven huidige aanbevelingen voor dat vroege behandeling met tretinoïne zo spoedig mogelijk moet worden gestart na morfologisch vermoeden.

Voor de keuze van behandelingsstrategie dient het risico op een terugval - aangeduid door het pre-therapeutische aantal witte bloedcellen (WBC) en aantal bloedplaatjes (Sanz score) met een hoog risico ($WBC > 10 \times 10^9/L$), gemiddeld risico ($WBC \leq 10 \times 10^9/L$, bloedplaatjes $\leq 40 \times 10^9/L$), en een laag risico ($WBC \leq 10 \times 10^9/L$, bloedplaatjes $> 40 \times 10^9/L$) – in overweging te worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Voor alle therapie-fasen wordt een dagelijkse dosis van 45 mg/m² lichaamsoppervlakte verdeeld over twee gelijke doses aanbevolen voor orale toediening aan volwassenen en oudere APL patiënten. Voor een volwassene is dit ongeveer een dosis van 8 capsules (één capsule bevat 10 mg tretinoïne).

Pediatische patiënten

Er is beperkte informatie beschikbaar over het gebruik van tretinoïne bij kinderen ten aanzien van veiligheid en effectiviteit.

Voor kinderen is hetzelfde behandeling regime als voor volwassenen is van toepassing. De optimale pediatische dosis tretinoïne is nog niet vastgesteld. In een poging om aan tretinoïne gerelateerde toxiciteit te verminderen, kan de dagelijkse dosis bij kinderen worden verlaagd tot 25 mg/m². Verlaging van de dosis moet in het bijzonder worden overwogen voor kinderen met toxiciteitssymptomen, zoals hardnekkige hoofdpijn.

Patiënten met een hoog risico

Voor patiënten met een hoog risico op terugkeer van de ziekte volgens de Sanz score (zie rubriek 4.1), is een behandelingsmogelijkheid de drievoudige combinatie bestaande uit tretinoïne, arseentrioxide en chemotherapie (antracyclinen) voor inductie, gevolgd door consolidatie met tretinoïne en arseentrioxide.

Patiënten met hyperleukocytose

Patiënten met hyperleukocytose (zie rubriek 4.4) kunnen aan het begin van de inductiebehandeling aanvullende chemotherapie ontvangen.

Patiënten met lever- en/of nieraandoeningen

Wegens de beperkte informatie bij patiënten met nier- en/of leverinsufficiëntie dient als voorzorgsmaatregel de dosering te worden verminderd tot 25 mg/m².

Dosisuitstel, modificatie en re-initiatie

In gevallen van ernstig differentiatie syndroom (DS, zie rubriek 4.4.) dient een tijdelijke onderbreking van de tretinoïetherapie te worden overwogen. Het kan nodig zijn de behandeling met tretinoïne tijdens de eerste acute symptomatische periode te staken en deze te hervatten wanneer de symptomen verdwijnen. Als intracraniale hypertensie / pseudotumor cerebri (zie rubriek 4.4.) optreedt, wordt een dosisverlaging van tretinoïne aanbevolen.

Wijze van toediening

De capsules dienen in hun geheel met water te worden ingenomen. Ze mogen niet gekauwd worden. Het wordt aanbevolen de capsules tijdens of kort na de maaltijd in te nemen.

De behandeling dient te worden voortgezet tot een volledige remissie is bereikt met een maximum van 90 dagen.

Na het bereiken van inductie, dient gestart te worden met consolidatie-therapie met een combinatie van tretinoïne/arseentrioxide of met een chemotherapie op basis van tretinoïne/antracycline. Net zoals voor inductie-therapie, wordt dezelfde tretinoïne dosis van 45 mg/m² lichaamsoppervlakte verdeeld over twee

gelijke doses aanbevolen voor orale toediening tijdens consolidatie. Meerdere cycli van consolidatie-therapie met tretinoïne dienen te worden uitgevoerd. De huidige richtlijnen adviseren dat tretinoïne-vrije perioden worden opgenomen na remissie en tijdens de consolidatie cycli.

Indien onderhoudstherapie wordt toegepast, dient tretinoïne te worden gebruikt in dezelfde dosering als voor inductie/consolidatie-therapie. Zoals voor consolidatie-therapie, dient bij behandeling met tretinoïne als onderhoudstherapie het behandelingsregime geneesmiddel-vrije perioden ("gepuleerde therapie") te omvatten.

Aangezien de klinische praktijk binnen de EU of nationale centra kan variëren, dienen nationale/lokale praktijkrichtlijnen/protocollen te worden overwogen

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor tretinoïne, retinoïden, soya, pinda's of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Tretinoïne is teratogeen. Het is gecontra-indiceerd tijdens het geven van borstvoeding (zie rubriek 4.6). Tretinoïne in combinatie met vitamine A, tetracyclinen, retinoïden (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tretinoïne mag worden toegediend aan patiënten met acute promyelocyttaire leukemie uitsluitend onder nauwgezette supervisie van een arts die ervaring heeft opgedaan met de behandeling van hematologische/oncologische ziekten.

Ondersteunende geëigende zorg dient te worden toegepast bij patiënten met acute promyelocyttaire leukemie, bijvoorbeeld bloedingsprofylaxe en directe behandeling bij infectie, tijdens de therapie met tretinoïne. Het bloedbeeld, het stollingsprofiel, uitslagen van leverfunctietesten en de triglyceride- en cholesterolspiegels dienen bij de patiënt frequent nagegaan te worden.

Ondersteunende maatregelen om APL-geassocieerde coagulopathie tegen te gaan omvatten toediening van een transfusie met bloedplaatjes om het aantal bloedplaatjes $> 30-50 \times 10^9/L$ te houden en vers ingevroren plasma of fibrinogeen om het fibrinogeen niveau $> 100-150 \text{ mg/dL}$ te houden. Deze waarden moet dagelijks worden gecontroleerd en ondersteunende zorg moet worden voortgezet gedurende de hele inductiefase tot het verdwijnen van klinische en laboratorium tekenen van coagulopathie.

Differentiatie syndroom / Retinoïnezuur-Syndroom

Tijdens klinisch onderzoek is frequent hyperleukocytose waargenomen, soms gepaard gaand met het "retinoïnezuur-syndroom" (RAS). RAS is bij veel patiënten met acute promyelocyttaire leukemie die met tretinoïne werden behandeld aangetoond (ongeveer 26% in sommige klinische studies) of in samenhang met arseentrioxide en kan fataal zijn. RAS wordt nu beter omschreven als differentiatie syndroom (DS)

DS wordt gekenmerkt door koorts, dyspneu, acute ademnood, longinfiltraten, hypotensie, pleurale en pericardiale effusie, perifeer oedeem, toename van het lichaamsgewicht, en kan leiden tot long-, lever-, nierfalen en falen van meerdere organen. Geheel ontwikkelde DS is een levensbedreigende aandoening. Vroegtijdige herkenning en behandeling van DS is daarom van het grootste belang. Het retinoïnezuur-syndroom wordt vaak geassocieerd met hyperleukocytose (zie 'Hyperleukocytose').

Een verhoogde body mass index (BMI) is geïdentificeerd als een voorspellende factor voor DS. Derhalve dienen patiënten met een verhoogde BMI nauwgezet te worden gecontroleerd tijdens de therapie, met name met betrekking tot de respiratoire functies, diurese en creatininespiegels.

Behandeling met dexamethason (elke 12 uur 10 mg intraveneus, gedurende minimaal 3 dagen of tot de symptomen verdwijnen) dient onmiddellijk te worden ingesteld voor patiënten die vroege klinisch tekenen van dit syndroom vertonen.

In geval van een ernstig DS, dient een tijdelijke onderbreking van de tretinoïne-therapie overwogen te worden.

Hyperleukocytose

Patiënten met hyperleukocytose moeten worden behandeld met een volledige dosis chemotherapie op basis van anthracycline. Onmiddellijke behandeling wordt aanbevolen voor patiënten met een aantal witte bloedcellen (WBC) van $\geq 5 \times 10^9/L$ bij de diagnose of gedurende elk moment van de behandeling.

Bij combinatietherapie van tretinoïne met arseentrioxide, moet het gebruik van hydroxycarbamide te worden overwogen voor de behandeling van leukocytose om WBC $<10.000 /\mu l$ te houden.

Pseudotumor cerebri

Tretinoïne kan intracraniële hypertensie / pseudotumor cerebri veroorzaken. Pseudotumor cerebri is een goedaardige intracraniële hypertensie met hersenoedeem en de afwezigheid van een tumor, klinisch gekenmerkt door hoofdpijn, papiloedeem, dubbelzien, en eventueel veranderde staat van bewustzijn. Het gelijktijdig gebruik van andere middelen waarvan bekend is dat ze intracraniële hypertensie / pseudotumor cerebri veroorzaken kunnen het risico op deze aandoening verhogen (zie rubriek 4.5). Indien intracraniële hypertensie / pseudotumor cerebri zich voordoet, wordt verlaging van de dosis tretinoïne aanbevolen in aanvulling op toediening van diuretica (acetazolamide), corticosteroïden en/of analgetica.

Pediatrische patiënten

Pseudotumor cerebri (zie rubriek 4.8) komt vaker voor bij pediatrische patiënten dan bij volwassenen. Data van klinische studies laten zien dat er een verminderde incidentie is van pseudotumor cerebri wanneer een lage dosis tretinoïne gebruikt wordt, zonder afbreuk te doen aan de resultaten. Daarom zou een dosisverlaging tot 25 mg/m^2 moeten worden overwogen voor kinderen met symptomen van toxiciteit, zoals hardnekkige hoofdpijn (zie rubriek 4.2).

QTc-verlenging

In verband met de combinatietherapie van tretinoïne en arseentrioxide zijn QTc-verlenging waargenomen. Dit kan leiden tot levensbedreigende torsade de pointes aritmieën.

Voor het beheer van QTc verlenging wordt een ECG vóór en tijdens de behandeling, met name bij patiënten met bestaande risicofactoren, aanbevolen.

Levertoxiciteit

Hepatotoxiciteit wordt verhoogd met de combinatietherapie van tretinoïne en arseentrioxide. De levertoxiciteit trad voornamelijk op tijdens de eerste fase van de behandeling (inductie therapie) en wordt vooral gekenmerkt door een stijging van de transaminasen. De waargenomen leverschade is omkeerbaar met de opschorting van arseentrioxide en/of tretinoïne.

Psychische stoornissen

Depressie, verergering van depressie, angst, stemmingswisselingen zijn gemeld bij met systemische retinoïden behandelde patiënten, waaronder tretinoïne. 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.

Overigen

Gevallen van het syndroom van Sweet of acute febrile neutrofiële dermatose reageerden indrukwekkend op een behandeling met corticosteroiden.

Gedurende de eerste maand van de behandeling is er kans op het ontstaan van trombose (zowel veneus als arterieel) waarbij elk orgaansysteem betrokken kan raken (zie rubriek 4.8). Daarom moet voorzichtigheid betracht worden wanneer patiënten behandeld worden met de combinatie van Vesanoid en antifibrinolytica zoals tranexaminezuur, aminocapronzuur of aprotinine (zie rubriek 4.5).

Omdat hypercalciëmie tijdens de therapie kan voorkomen, dienen de serumcalciumspiegels te worden gecontroleerd.

Begeleiding voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd (zie rubriek 4.6)

Tretinoïne is een retinoïde en teratogene effecten werden waargenomen bij mensen die retinoïde geneesmiddelen gebruikten. Derhalve dient behandeling met tretinoïne alleen te worden gestart bij vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd als zij wordt geïnformeerd over de risico's van zwangerschap tijdens een behandeling met tretinoïne. De patiënt moet een betrouwbare anticonceptiemethode te gebruiken en zwangerschapstesten moeten worden uitgevoerd vóór start van de behandeling en in maandelijkse termijnen tijdens de behandeling.

Preparaten met een lage dosis progesteron ("minipil") werken gedurende de behandeling met tretinoïne ondoeltreffend anticonceptief (zie rubriek 4.6).

Vesanoid bevat sorbitol. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gecontra-indiceerde combinaties (zie ook paragraaf 4.3)

- + Andere retinoïden: risico op symptomen die wijzen op hypervitaminose A.
- + Vitamine A: risico op symptomen die wijzen op hypervitaminose A voor dagelijkse doseringen hoger dan 10.000UI.
- + Tetracyclines: risico van intracraniale hypertensie (pseudotumor cerebri)

Het effect van voedsel op de biologische beschikbaarheid van tretinoïne is niet vastgesteld, maar omdat bekend is dat de biologische beschikbaarheid van retinoïden, als groep, toeneemt in aanwezigheid van voedsel, wordt aanbevolen om tretinoïne tijdens de maaltijd of kort daarna in te nemen.

Omdat tretinoïne via het hepatisch cytochroom P450 systeem wordt gemetaboliseerd, bestaat de mogelijkheid dat bij patiënten, die tegelijkertijd worden behandeld met geneesmiddelen, die ook dit systeem induceren of remmen, de farmacokinetische parameters veranderen. Geneesmiddelen die in het algemeen hepatische cytochroom P450 enzymen induceren omvatten rifampicine, glucocorticosteroiden, fenobarbital en pentobarbital. Geneesmiddelen die in het algemeen hepatische cytochroom P450 enzymen remmen omvatten ketoconazol, cimetidine, erythromycine, verapamil, diltiazem en ciclosporine. Er zijn geen gegevens die erop wijzen dat co-medicatie met deze middelen de effectiviteit of de toxiciteit van tretinoïne vermeerderd of vermindert.

Er zijn zeldzame gevallen van fatale trombotische complicaties gemeld bij patiënten die tegelijkertijd behandeld werden met tretinoïne en antifibrinolytica zoals tranexaminezuur, aminocapronzuur of aprotinine (zie rubriek 4.4). Daarom moet voorzichtigheid betracht worden als tretinoïne samen met deze middelen wordt toegediend.

Er zijn geen gegevens over de mogelijke farmacokinetische interactie tussen tretinoïne en daunorubicine, idarubicine en AraC.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Alle hieronder aangegeven maatregelen dienen beschouwd te worden in relatie tot de ernst van de ziekte en de noodzaak van de behandeling.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bij de mens beschikbaar.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd / Anticonceptie bij vrouwen

Vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd dienen uitsluitend behandeld te worden met tretinoïne als aan elk van de volgende voorwaarden is voldaan:

- Zij is door haar arts ingelicht over de risico's van zwanger worden gedurende de therapie en gedurende één maand na het staken van de therapie.
- Zij is bereid om zich aan de vereiste anticonceptie te houden. Het is absoluut belangrijk dat iedere vrouw in de vruchtbare leeftijd die een behandeling met tretinoïne ondergaat zonder onderbreking een betrouwbare anticonceptiemethode gebruikt gedurende de therapie en gedurende één maand na beëindiging van de behandeling met tretinoïne (zie rubriek 4.4).
- Tijdens de therapie moet elke maand een zwangerschapstest gedaan worden.

Zwangerschap

Tretinoïne is teratogeen (zie rubrieken 4.3 en 5.3). Tretinoïne is een retinoïde en teratogene effecten werden waargenomen bij mensen die retinoïde geneesmiddelen gebruikten.

Bij mensen zijn er beperkte gegevens over het gebruik van tretinoïne bij zwangere vrouwen, maar er is een grote kans op ernstige afwijkingen van de foetus, in het bijzonder als tretinoïne tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap werd gebruikt.

Vesanoid mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, vooral tijdens het eerste trimester, en bij vruchtbare vrouwen die geen anticonceptie gebruiken, tenzij de klinische toestand van de vrouw (ernst van de toestand van de patiënt, urgentie van de behandeling) een behandeling met tretinoïne vereist.

Als Vesanoid wordt toegediend in het begin van de zwangerschap, moet de patiënt worden gewaarschuwd voor het teratogene risico van Vesanoid en van het risico van ernstige misvormingen van de foetus.

Borstvoeding

Het geven van borstvoeding moet worden gestaakt zodra met de therapie met tretinoïne wordt begonnen (zie rubriek 4.3).

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

Vesanoid heeft lichte tot matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, vooral als patiënten last hebben van duizeligheid of ernstige hoofdpijn.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen die optreden bij patiënten die met de aanbevolen dagelijkse dosis tretinoïne worden behandeld, komen overeen met de verschijnselen en symptomen van het hypervitaminose-A syndroom (zoals bij andere retinoïden).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen weergegeven in onderstaande tabel zijn gemeld tijdens pivotale klinische studies en sinds het in de handel brengen.

Bijwerkingen zijn beschreven volgens het MedDRA systeem orgaanklasse en frequentie (zeer vaak ($\geq 1/10$)). Bijwerkingen die gemeld zijn sinds het in de handel brengen zijn ook opgenomen in de tabel onder de frequentie categorie “niet bekend” (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkinge(en)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Niet bekend	Necrotiserende fasciitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Trombocytose, leukocytose, basofilie (met of zonder symptomatische hyperhistaminemia)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Verminderde eetlust
	Niet bekend	Hypercalciëmie
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Verwardheid, angst, depressie, insomnie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn, verhoogde intracraniale druk, pseudomotor cerebri, duizeligheid, paresthesie
	Niet bekend	Cerebrovasculair accident
Oogaandoeningen	Zeer vaak	Visusstoornissen, aandoeningen van het oogbindvlies
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Zeer vaak	Gehoorschadiging
Hartaandoeningen	Zeer vaak	Aritmie
	Niet bekend	Myocard infarct
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Blozen
	Niet bekend	Arteriële trombose, veneuze trombose op verschillende plaatsen (bv cerebrovasculair accident, myocard infarct, nierinfarct), vasculitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Respiratoir falen, nasale droogheid, astma
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Droge mond, misselijkheid, braken, pijn in de onderbuik, diarree, constipatie, pancreatitis, cheilitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Erytheem, uitslag, pruritus, alopecia, hyperhidrose
	Niet bekend	Erythema nodosum, acute febrile neutrofiel dermatose (syndroom van Sweet)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak	Botpijn
	Niet bekend	Myositis
Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend	Nierinfarct
Voortplantingsstelsel- en	Niet bekend	Genitale ulceratie

borstaandoeningen		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Pijn op de borst, koude rillingen, malaise
Onderzoeken	Zeer vaak	Verhoogde bloedtriglyceride, verhoogd bloedcreatinine, verhoogd bloedcholesterol, verhoogd transaminase
	Niet bekend	Verhoogd histamineniveau

De beslissing de therapie te onderbreken of voort te zetten dient genomen te worden op basis van een beoordeling van de voordelen van de behandeling ten opzichte van de ernst van de bijwerkingen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Differentiatie syndroom (voorheen bekend als retinoïnezuur-syndroom) kan fataal zijn en wordt gekenmerkt door koorts, dyspneu, acute ademnood, longinfiltraten, pleurale en pericardiale effusies, hypotensie, oedeem, gewichtstoename, lever-, nier- en multi-orgaanfalen. Het retinoïnezuur-syndroom wordt vaak geassocieerd met hyperleukocytose. Voor de preventie en behandeling van retinoïnezuur-syndroom zie rubriek 4.4.

Leukocytose/hyperleukocytose zijn frequente bijwerkingen geassocieerd met tretinoïne therapie voor APL en kunnen samengaan met differentiatie syndroom. Echter, de meeste gevallen van leukocytose/hyperleukocytose zijn niet geassocieerd met een differentiatie syndroom.

Bij een combinatietherapie van tretinoïne met arseentrioxide in klinische studies zijn verhoogde frequenties van hyperleukocytose, QTc verlenging en hepatotoxische effecten in vergelijking met tretinoïne/chemotherapie combinatie waargenomen. Levertoxiciteit trad met name op tijdens de eerste fase van de behandeling (inductie therapie) en wordt vooral gekenmerkt door een stijging van de transaminasen. Voor kenmerken, preventie en behandeling van hyperleukocytose, QTc verlenging en hepatotoxische effecten zie rubriek 4.4.

Teratogeniciteit: zie rubriek 4.6.

Pediatrische patiënten

Er is beperkte informatie beschikbaar over de veiligheid bij het gebruik van tretinoïne bij kinderen. Er zijn enige vermeldingen over een toegenomen toxiciteit bij kinderen, die behandeld zijn met tretinoïne, in het bijzonder een toename van pseudotumor cerebri (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 overdosering met tretinoïne, kunnen reversibele verschijnselen van hypervitaminose-A (hoofdpijn, misselijkheid, braken, mucocutane symptomen) optreden.

De aanbevolen dosis bij acute promyelocytair leukemie is één kwart van de maximaal getolereerde dosis bij patiënten met een solide tumor (maximale dosis: 195 mg/m²/dag) en lager dan de maximaal getolereerde dosis bij kinderen (60 mg/m²/dag).

Er is geen speciale behandeling in het geval van een overdosis, het is echter belangrijk dat de patiënt in een gespecialiseerde hematologische afdeling wordt behandeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Cytostatisch differentiërend middel, ATC-code: L01XX14

Tretinoïne is een natuurlijke metabooliet van retinol en behoort tot de groep van de retinoïden, die natuurlijke en synthetische analoga omvat.

Het werkingsmechanisme

Volgens de FAB (Frans-Amerikaans-Britse) classificatie van hematologische ziekten is acute promyelocyttaire leukemie (APL) geclassificeerd als M3 en M3v vorm van acute myeloïde leukemie (AML).

Het werkingsmechanisme van tretinoïne in APL is niet geheel bekend, en kan worden gerelateerd aan specifieke binding van tretinoïne aan een nucleaire retinoïnezuur receptor (RAR), gegeven het feit dat de nucleaire receptor alpha van retinoïnezuur (RARa) is gewijzigd bij APL patiënten door fusie met een eiwit, PML genoemd. Farmacologische doses van tretinoïne induceren proteolytische afbraak van het chimeer PML/RARa eiwit, kenmerk van APL. Transcriptoomanalyse suggereert dat tretinoïne de PML/RARa uit promoters kan verwijderen, waardoor de wildtype RARa functie wordt hersteld en het differentiatieblok wordt losgelaten.

Farmacodynamische effecten

In-vitro onderzoek met tretinoïne heeft aangetoond dat de differentiatie wordt geïnduceerd en de proliferatie wordt geremd bij cellen in getransformeerde hemopoëtische cellijnen, inclusief humane myeloïde leukemie cellijnen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Bij patiënten die lijden aan acute promyelocytische leukemie (APL), remt tretinoïne in combinatie met cytotoxische chemotherapie of met arseentrioxide de proliferatie en induceert de differentiatie van promyelocytische blasten. Met een dergelijke combinatiebenadering voor de behandeling kunnen hoge niveaus van complete remissie en lage terugvalcijfers worden bereikt.

Tretinoïne in combinatie met cytotoxische chemotherapie

De combinatie van tretinoïne met anthracycline chemotherapeutica is onderzocht in diverse klinische onderzoeken met kinderen, volwassenen en oudere APL patiënten. Één van de internationaal vastgestelde en aanvaarde behandelingsregimes is het AIDA2000 protocol. In dit regime, werden nieuw gediagnosticeerde patiënten behandeld voor inductietherapie met 45 mg/m²/dag tretinoïne tot volledige remissie, gedurende maximaal 45 dagen. Dit werd gevolgd door 3 kuren consolidatietherapie met een behandeling gedurende 15 dagen met een gelijke dosis bij elke kuur. Tijdens de onderhoudsbehandeling werd tretinoïne tijdens een periode van 2 jaar elke 3 maanden gedurende 15 dagen toegediend. In

overeenkomst met hun recidiefkans kregen patiënten een andere behandeling met chemotherapie. Met behulp van deze behandelingsbenadering, werd een 6-jarige totale overleving van 87,4%, en een 6-jaars ziektevrije overleving van 85,6% bereikt. Deze gegevens komen overeen met andere grotere klinische studies (LPA99 en LPA2005, APL2000, AMLCG2009) met volledige remissiecijfers van $\geq 90\%$, de totale overleving van 82 tot 94%, en ziektevrije overleving (DFS) van 82 tot 90%.

Tretinoïne gecombineerd met arseentrioxide

De combinatie van tretinoïne met arseentrioxide is onderzocht in het APL0406 klinische onderzoek. In deze prospectieve, gerandomiseerde, multicenter, open-label, fase III non-inferioriteitsstudie werden 276 nieuw gediagnosticeerde patiënten (volwassenen van 18 tot 71 jaar oud) met niet hoog-risico APL willekeurig toegewezen aan tretinoïne/arseentrioxide (ATO) of tretinoïne/chemotherapie. Complete remissie werd bereikt in respectievelijk 100% in de tretinoïne/arseentrioxide groep en 97% in de tretinoïne/chemotherapie groep. Na een mediane follow-up van 40,6 maanden, waren de gebeurtenisvrije overleving, cumulatieve incidentie van recidive, en de algehele overleving na 50 maanden voor patiënten in de tretinoïne/arseentrioxide versus tretinoïne/chemotherapie groepen 97,3% vs. 80%, 1,9% vs. 13,9% en 99,2% vs. 92,6%, respectievelijk ($p < 0,001$; $p = 0,0013$ en $p = 0,0073$, respectievelijk). Met betrekking tot de veiligheidsprofielen van het behandelingsregime voor patiënten die tretinoïne/arseentrioxide ontvingen, bestonden nadelige effecten voornamelijk uit frequente verhoging van leverenzymen, QTc verlenging en hyperleukocytose. Bij bijna alle patiënten was deze toxiciteit omkeerbaar en beheersbaar met een tijdelijke onderbreking van toediening van geneesmiddelen en aanpassing van de dosering volgens de aanbevelingen van het protocol, met inbegrip van de toevoeging van hydroxyurea.

Speciale populaties

Kinderen

Bij kinderen geeft de behandeling met een combinatie van tretinoïne en chemotherapie vergelijkbare resultaten als bij volwassenen. Er zijn bijvoorbeeld in vergelijking met de gegevens van volwassenen in het APL93 onderzoek 576 patiënten met 31 nieuw gediagnosticeerde kinderen (5%) onderzocht en er werd geen verschil gevonden tussen volwassenen en kinderen voor complete remissie, 5-jaarlijkse terugvalcijfer, gebeurtenisvrije overleving, en de totale overleving, maar significant betere overleving werd waargenomen bij kinderen na correctie op het aantal witte bloedcellen en de incidentie van microgranular M3 variant van APL.

In termen van toxiciteit en in vergelijking met volwassenen, is een hogere frequentie van pseudotumor cerebri waargenomen bij kinderen en adolescenten. De incidentie nam af met het gebruik van lagere dosis tretinoïne.

Er zijn slechts beperkte gegevens over het gebruik van tretinoïne in combinatie met arseentrioxide bij pediatrische populatie.

Ouderen

APL wordt minder vaak gediagnosticeerd bij ouderen (patiënten ouder dan 60 jaar). Oudere patiënten lijken minstens zo goed op therapie te reageren als jongere patiënten, maar respons- en overlevingsratio zijn lager in deze leeftijdscategorie als gevolg van een hogere incidentie van vroegtijdige sterfgevallen en sterfgevallen bij remissie bij conventionele behandeling met tretinoïne en chemotherapie. Het hogere aantal vroegtijdige sterfgevallen in deze groep wordt veroorzaakt door een grotere comorbiditeit vergeleken met die van jongere patiënten.

Er zijn slechts beperkte gegevens over het gebruik van tretinoïne in combinatie met arseentrioxide bij ouderen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Tretinoïne is een endogene metabooliet van vitamine A en is van nature in het plasma aanwezig.

Absorptie

Na orale toediening wordt tretinoïne geabsorbeerd in het maag-darmstelsel, en de maximale plasmaconcentratie wordt bij gezonde vrijwilligers na 3 uur bereikt.

Er zijn bij patiënten grote inter-individuele en intra-individuele verschillen in de plasmaspiegels van tretinoïne.

Distributie

Tretinoïne wordt sterk gebonden aan plasma eiwitten. Na piekwaarden neemt de plasmaconcentratie af met een gemiddelde eliminatie-halfwaardetijd van 0,7 uur. Na een eenmalige dosis van 40 mg zijn de plasmaconcentraties na 7 tot 12 uur weer op het endogene niveau. Er is geen cumulatie van tretinoïne waargenomen na meervoudige doses en het wordt niet in de weefsels opgeslagen.

Biotransformatie

Bij continue toediening kan een aanzienlijke afname van de plasmaconcentratie optreden, mogelijk ten gevolge van de inductie van het cytochroom P450 enzym dat na orale toediening de klaring verhoogt en de biologische beschikbaarheid vermindert.

Eliminatie

Renale excretie van metaboolieten gevormd door oxidatie en glucuronidering is een belangrijke route (60%) van de eliminatie, terwijl 30% wordt uitgescheiden in de feces. Tretinoïne (all-trans-retinoïnezuur) wordt geïsoomereerd tot 13-cis-retinoïnezuur en geoxideerd tot 4-oxo-metaboolieten. Deze metaboolieten hebben een langere halfwaardetijd dan tretinoïne en kunnen wat accumulatie vertonen.

Nier- en leverinsufficiëntie

Er is geen onderzoek verricht naar de noodzaak tot doseringsaanpassing bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis. Als voorzorgsmaatregel wordt een doseringsverlaging tot 25 mg/m²/dag aanbevolen (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Orale toediening van tretinoïne bij dieren wees op een zeer lage acute toxiciteit van de stof in alle onderzochte species.

Bij dierproeven is aangetoond dat de acute toxiciteit van oraal toegediend tretinoïne bij alle onderzochte species laag is. Na een langere periode van toediening, werd bij ratten een dosis- en tijdsafhankelijk verlies van de botmatrix, een vermindering van het erythrocytentaal en toxische veranderingen in nieren en testes gevonden.

Bij honden werden hoofdzakelijk aandoeningen betreffende de spermatogenese en hyperplasie van het beenmerg gevonden.

De belangrijkste metaboliëten van tretinoïne (4-oxo-tretinoïne, isotretinoïne en 4-oxo-isotretinoïne) zijn minder effectief dan tretinoïne met betrekking tot het induceren van differentiatie van humane leukemische cellen (HL 60).

Subchronische en chronische toxiciteitsstudies bij ratten duiden er op dat de orale dosis, waarbij geen effect optrad, 1 mg/kg/dag of minder bedroeg; bij honden ging 30 mg/kg/dag gepaard met toxische effecten waaronder gewichtsverlies en dermatologische en testiculaire veranderingen.

Reproductiestudies bij dieren toonden de teratogene activiteit van tretinoïne aan.

Er is geen bewijs gevonden voor mutageniteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule:

Gele bijenwas
Gehydrogeneerde sojaolie
Ten dele gehydrogeneerde sojaolie
Sojaolie

Capsulehuls:

Gelatine
Glycerol (E 422)
Karion 83: sorbitol, mannitol, zetmeel (maïs)
Titaniumdioxide (E 171)
Geel ijzeroxide (E 172)
Rood ijzeroxide (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Flacons:

Bewaren beneden 30 °C.
De flacon zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.
De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakkingen

Amberkleurige flacons met 100 capsules.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruik en verwerking: geen speciale vereisten.

Verwijdering: al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmaterialen dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Duitsland

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

RVG 20455

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 augustus 1996

Datum van laatste hernieuwing: 16 augustus 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 29 oktober 2018