

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vesanoid 10 mg zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzame stof:

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

Hulpstoffen met bekend effect:

1 zachte capsule bevat 107,92 mg sojaolie.

1 zachte capsule bevat 1,93 - 2,94 mg sorbitol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, zacht

Ovalen, tweekleurige oranjegele/roodachtigbruine capsules.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vesanoid (tretinoïne) is geïndiceerd in combinatie met arseentrioxide of chemotherapie voor behandeling van patiënten met acute promyelocytaire leukemie (APL), die recent is gediagnosticeerd, recidiverend is of voor chemotherapie refractair is (zie rubriek 4.2 en 5.1).

Behandelingsschema's

Van de combinatie van tretinoïne met chemotherapie of arseentrioxide is bekend dat die doeltreffend is en zeer hoge percentages van hematologische remissie induceert bij patiënten met genetisch bevestigde APL, d.w.z. patiënten van wie de blasten gastheer zijn voor de t(15;17) door karyotypering of FISH of de PML/RARa-fusie, zoals vastgesteld met PCR. Bijgevolg is genetische bevestiging van de diagnose verplicht. Van de combinatiebehandeling met arseentrioxide is aangetoond dat die een doeltreffende behandelingsoptie is bij patiënten bij wie recent een laag tot intermediair risico van APL is gediagnosticeerd. Aangezien APL echter wordt gekenmerkt door een hoog risico van vroeg hemorragisch overlijden verplichten de huidige aanbevelingen dat behandeling met tretinoïne zo snel mogelijk na alleen morfologisch vermoeden wordt gestart.

Bij de keuze van behandelingsstrategie dient rekening te worden gehouden met het risico van recidief, aangeduid volgens het aantal witte bloedcellen (WBC) en het aantal trombocyten (Sanz-score) voorafgaand aan de therapie met een hoog risico ($WBC > 10 \times 10^9/l$), intermediair risico ($WBC \leq 10 \times 10^9/l$, trombocytentelling $\leq 40 \times 10^9/l$) en laag risico ($WBC \leq 10 \times 10^9/l$, trombocytentelling $> 40 \times 10^9/l$).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Voor alle therapiefasen wordt een totale dagelijkse dosis van 45 mg/m² lichaamsoppervlakte, verdeeld over twee gelijke doses, aanbevolen voor orale toediening bij volwassenen en oudere APL-patiënten. Dit is ongeveer 8 capsules per patiënt per dag (één capsule bevat 10 mg tretinoïne).

Pediatrische patiënten

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

Voor kinderen is hetzelfde behandelingsschema van toepassing als voor volwassenen. De optimale pediatrie dosis van tretinoïne is nog niet vastgesteld. In een poging om de met tretinoïne gepaard gaande toxiciteit te verminderen, kan de dagelijkse dosis die wordt toegediend aan kinderen worden verlaagd tot 25 mg/m². Met name voor kinderen met symptomen van toxiciteit, zoals hardnekkige hoofdpijn, dient een dosisverlaging te worden overwogen.

Patiënten die een hoog risico lopen

Een behandeloptie voor patiënten die een hoog risico lopen op recidief van de ziekte in overeenstemming met de Sanz-score (zie rubriek 4.1), is de tripelcombinatie van tretinoïne, arseentrioxide en chemotherapie (anthracyclines) voor inductie, gevolgd door consolidatie met tretinoïne en arseentrioxide.

Patiënten met hyperleukocytose

Patiënten met hyperleukocytose (zie rubriek 4.4) kunnen bijkomende chemotherapie krijgen bij het vroegste begin van inductiebehandeling.

Patiënten met lever- en/of nierfunctiestoornis

Wegens de beperkte informatie bij patiënten met lever- en/of nierinsufficiëntie wordt als voorzorgsmaatregel de dosis verlaagd tot 25 mg/m².

Uitstel, aanpassing of hervatten van de dosis

In gevallen van ernstig differentiatiesyndroom (DS, zie rubriek 4.4) dient een tijdelijke onderbreking van de therapie met tretinoïne te worden overwogen. Een behandeling met tretinoïne moet mogelijk worden gestaakt tijdens de initiële acute symptomatische periode, maar mag worden hervat wanneer de symptomen verdwijnen.

Indien zich intracraniale hypertensie/pseudotumor cerebri (zie rubriek 4.4) voordoet, wordt een verlaging van de dosis tretinoïne aanbevolen.

Wijze van toediening

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

De inductietherapie dient te worden voortgezet tot volledige remissie is bereikt of gedurende maximaal 90 dagen.

Na voltooiing van inductie moet consolidatietherapie worden ingesteld met een combinatie tretinoïne/arseentrioxide of met een schema van tretinoïne/chemotherapie op basis van anthracycline. De aanbevolen tretinoïnedosis tijdens consolidatie is dezelfde als voor inductietherapie, d.w.z. 45 mg/m² lichaamsoppervlakte, verdeeld over twee gelijke doses, die oraal worden toegediend. Diverse cycli van consolidatietherapie met tretinoïne dienen plaats te vinden. Huidige richtlijnen bevelen aan dat tretinoïnevrije intervallen worden opgenomen na remissie en tijdens consolidatiecycli.

Indien onderhoudstherapie plaatsvindt, moet tretinoïne worden gebruikt bij dezelfde dosis als voor inductie-/consolidatietherapie. Het behandelingsschema voor onderhoudstherapie dient tretinoïnevrije intervallen te omvatten (“gepuleerde therapie”), net als voor consolidatietherapie.

Aangezien de klinische praktijk binnen de EU of binnen nationale centra kan variëren, dient rekening te worden gehouden met de richtlijnen/protocollen van de nationale/lokale praktijk.

4.3 Contra-indicaties

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

Tretinoïne is teratogeen. Het is gecontra-indiceerd tijdens de periode dat borstvoeding wordt gegeven (zie rubriek 4.6).

Combinatie met vitamine A, tetracyclines, retinoïden (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Tijdens therapie met tretinoïne dient ondersteunende geëigende zorg te worden toegepast bij patiënten met acute promyelocyttaire leukemie, bijvoorbeeld profylaxe voor bloedingen en onmiddellijke behandeling in geval van een infectie. Het bloedbeeld, het stollingsprofiel, de uitslagen van leverfunctietesten, en de triglyceride- en cholesterolspiegels van de patiënt dienen frequent gecontroleerd te worden.

Ondersteunende maatregelen om coagulopathie als gevolg van APL tegen te gaan, bestaan uit toediening van trombocytentransfusie om het aantal trombocyten te handhaven op $> 30-50 \times 10^9/l$ en van vers ingevroren plasma of fibrinogeen om het fibrinogeengehalte te handhaven op $> 100-150 \text{ mg/dl}$. Deze waarden moeten dagelijks worden gecontroleerd en ondersteunende zorg moet worden voortgezet gedurende de gehele inductiefase tot klinische tekenen en tekenen in laboratoriumwaarden voor coagulopathie verdwijnen.

Differentiatiesyndroom (eerder bekend als retinoïnezuursyndroom)

Tijdens klinisch onderzoek is frequent hyperleukocytose waargenomen, soms gepaard gaand met het "differentiatiesyndroom" (DS). DS is gemeld bij vele patiënten met acute promyelocyttaire leukemie die werden behandeld met tretinoïne (ongeveer 26% in sommige klinische onderzoeken) of in verband met arseentrioxide en kan een fatale afloop hebben.

DS wordt gekenmerkt door koorts, dyspneu, acute ademnood, longinfiltraten, hypotensie, pleurale effusie en pericardeffusie, perifeer oedeem, toename van het lichaamsgewicht, en kan verergeren tot long-, lever- en nierfalen en falen van meerdere organen. Volledig ontwikkeld DS is een levensbedreigende aandoening. Vroege herkenning en behandeling van DS is bijgevolg van essentieel belang. DS gaat vaak gepaard met hyperleukocytose (zie "Hyperleukocytose").

Er is vastgesteld dat een verhoogde *body-mass index* (BMI) een voorspellende factor is voor APL. Daarom moeten patiënten met een verhoogde BMI nauwlettend worden opgevolgd tijdens de therapie, met name met betrekking tot ademhalingsfuncties, diurese en creatininegehalten.

Behandeling met dexamethason (elke 12 uur 10 mg intraveneus gedurende ten minste 3 dagen of tot de symptomen verdwijnen) moet onmiddellijk worden ingesteld voor patiënten die vroege klinische verschijnselen van het syndroom vertonen.

In gevallen van ernstig DS dient een tijdelijke onderbreking van de therapie met tretinoïne overwogen te worden.

Hyperleukocytose

Patiënten die hyperleukocytose ervaren, moeten worden behandeld met een volledige dosis chemotherapie op basis van anthracycline. Onmiddellijke behandeling van patiënten met een aantal

witte bloedcellen (WBC) van $\geq 5 \times 10^9/l$ bij de diagnose of op het even welk moment van de therapie wordt aanbevolen.

Het gebruik van hydroxyurea dient te worden overwogen voor behandeling van leukocytose bij patiënten die worden behandeld met een combinatietherapie van tretinoïne met arseentrioxide om WBC op $< 10.000/\mu l$ te houden.

Pseudotumor cerebri

Tretinoïne kan intracraniale hypertensie/pseudotumor cerebri veroorzaken. Pseudotumor cerebri is een goedaardige intracraniale hypertensie met hersenoedeem en afwezigheid van een tumor, die klinisch wordt gekenmerkt door hoofdpijn, papiloedeem, diplopie en mogelijk gewijzigde bewustzijnsstoestand. Het gelijktijdige gebruik van andere middelen waarvan bekend is dat ze intracraniale hypertensie/pseudotumor cerebri veroorzaken, kunnen leiden tot een verhoogd risico op deze aandoening (zie rubriek 4.5).

Indien intracraniale hypertensie/pseudotumor cerebri optreedt, wordt aanbevolen de dosis tretinoïne te verlagen alsook diuretica (acetazolamide), corticosteroïden en/of analgetica toe te dienen.

Pediatrische patiënten

Pseudotumor cerebri (zie rubriek 4.8) vertoont een hogere incidentie bij pediatrische patiënten dan bij volwassenen. Gegevens van klinisch onderzoek duidt op een verminderde incidentie van pseudotumor cerebri wanneer een lagere dosis tretinoïne wordt gebruikt, zonder dat dit enige invloed heeft op de uitkomstresultaten. Daarom dient een dosisverlaging tot 25 mg/m^2 te worden overwogen voor kinderen met symptomen van toxiciteit, zoals hardnekkige hoofdpijn (zie rubriek 4.2).

QTc-verlenging

QTc-verlengingen zijn waargenomen in verband met de combinatietherapie van tretinoïne met arseentrioxide. Dit kan leiden tot levensbedreigende aritmieën van torsade de pointes. ECG-controle vóór en tijdens de therapie wordt aanbevolen voor de behandeling van QTc-verlenging wordt, met name voor patiënten met bestaande risicofactoren.

Hepatotoxiciteit

Hepatotoxiciteit is toegenomen met de combinatietherapie van tretinoïne met arseentrioxide. De levertoxiciteit kwam voornamelijk voor tijdens de eerste fase van de therapie (inductietherapie) en wordt hoofdzakelijk gekenmerkt door verhoogde transaminasewaarden. De waargenomen schade aan de lever is omkeerbaar met de suspensie 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.

Overige

Gevallen van Sweet-syndroom of acute febrile neutrofiele dermatitis reageerden indrukwekkend op een behandeling met corticosteroïden.

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

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

Advies voor vrouwen die kinderen kunnen krijgen (zie rubriek 4.6)

Tretinoïne is een retinoïd en met retinoïde geneesmiddelen zijn teratogene effecten waargenomen bij mensen. Bijgevolg mag een therapie met tretinoïne uitsluitend worden gestart bij een vrouwelijke patiënt in de vruchtbare leeftijd als zij werd geïnformeerd over het risico met betrekking tot een zwangerschap tijdens een behandeling met tretinoïne. De patiënt moet een betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken, en zwangerschapstests moeten worden uitgevoerd voorafgaand aan de behandeling en met maandelijkse intervallen tijdens de therapie.

Preparaten met een minimale dosis progestageen (“minipil”) zijn een ondoeltreffende anticonceptiemethode gedurende de behandeling met tretinoïne (zie rubriek 4.6).

Sorbitol

Dit geneesmiddel bevat 1,93 - 2,94 mg sorbitol per zachte capsule.

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gecontra-indiceerde combinaties (zie ook rubriek 4.3)

- + Andere retinoïden: risico op symptomen die hypervitaminose A doen vermoeden.
- + Vitamine A: risico op symptomen die hypervitaminose A doen vermoeden voor dagelijkse doses van meer dan 10.000 I.E.
- + Tetracyclines: risico op intracraniale hypertensie (pseudotumor cerebri)

Het effect van voedsel op de biologische beschikbaarheid van tretinoïne is niet in kaart gebracht. Omdat bekend is dat de biologische beschikbaarheid van retinoïden, als groep, toeneemt in aanwezigheid van voedsel, wordt aanbevolen om Vesanoïd tijdens of kort na de maaltijd in te nemen.

Aangezien tretinoïne via het hepatische 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 P450-enzymen induceren, zijn onder meer rifampicine, glucocorticoïden, fenobarbital en pentobarbital. Geneesmiddelen die in het algemeen hepatische P450-enzymen remmen, zijn onder meer ketoconazol, cimetidine, erytromycine, verapamil, diltiazem en ciclosporine. Verhoogde toxiciteit als gevolg van tretinoïne (bijvoorbeeld pseudotumor cerebri, hypercalciëmie) is gemeld wanneer antimycotica van het type azolen (bijvoorbeeld fluconazol, voriconazol, posaconazol) waren toegediend. Dit blijkt het gevolg te zijn van een farmacokinetische interactie waarbij voornamelijk CYP3A4 een rol speelt. De combinatie met andere sterke CYP3A4-remmers (proteaseremmers of macroliden, bijvoorbeeld claritromycine) kan ook toxiciteit als gevolg van tretinoïne veroorzaken. Een dosisverlaging van tretinoïne moet, zo nodig, overwogen worden.

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over mensen.

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen/anticonceptie bij vrouwen

Een behandeling met tretinoïne mag bij een vrouwelijke patiënt in de vruchtbare leeftijd uitsluitend worden begonnen als aan elk van de volgende voorwaarden is voldaan:

- De patiënt is door de arts ingelicht over de risico's met betrekking tot een zwangerschap gedurende de behandeling en gedurende één maand na de behandeling met tretinoïne.
- De patiënt is bereid om zich aan de vereiste anticonceptie maatregelen te houden. Het is absoluut van essentieel belang dat elke vrouw die zwanger kan worden en die een behandeling ondergaat met tretinoïne zonder onderbreking een betrouwbare anticonceptiemethode gebruikt tijdens behandeling, 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 rubriek 4.3 en 5.3). Tretinoïne is een retinoïd en met retinoïde geneesmiddelen zijn teratogene effecten waargenomen bij mensen.

Bij mensen is er een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van tretinoïne bij zwangere vrouwen, maar er is een groot risico op ernstige misvorming van de foetus, met name wanneer tretinoïne tijdens het eerste trimester wordt gegeven.

Vesanoid mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, met name tijdens het eerste trimester, of bij vrouwen die kinderen kunnen krijgen en geen anticonceptie gebruiken, tenzij de klinische toestand van de vrouw (de ernst van de toestand van de patiënt, urgentie van de behandeling) behandeling met tretinoïne noodzakelijk maakt.

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

Borstvoeding

Borstvoeding moet worden gestaakt als de therapie met tretinoïne wordt gestart (zie rubriek 4.3).

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

Vesanoid heeft geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op 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 bij patiënten die met de aanbevolen dagelijkse doses van 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 vermeld in de tabel hieronder zijn gemeld in klinische hoofdonderzoeken en tijdens de postmarketingperiode.

Bijwerkingen worden vermeld volgens systeem/orgaanklasse van MedDRA en frequentie (zeer vaak ($\geq 1/10$)). Bijwerkingen gemeld tijdens de postmarketingperiode worden ook vermeld in de tabel onder de frequentie categorie "niet bekend" (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking(en)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Niet bekend	Necrotiserende fasciitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Trombocytose, leukocytose, basofilie (met

		of zonder symptomatische hyperhistaminemie)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Verminderde eetlust
	Niet bekend	Hypercalciëmie
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Verwarde toestand, angst, depressie, insomnie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn, intracraniale druk verhoogd, pseudotumor cerebri, duizeligheid, paresthesie
	Niet bekend	Cerebrovasculair accident
Oogaandoeningen	Zeer vaak	Visuele stoornissen, aandoeningen van het oogbindvlies
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Zeer vaak	Gehoor beschadigd
Hartaandoeningen	Zeer vaak	Aritmie
	Niet bekend	Myocardinfarct, myocarditis, pericarditis
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Overmatig blozen
	Niet bekend	Arteriële trombose, veneuze trombose waarbij diverse locaties betrokken zijn (bijv. cerebrovasculair accident, myocardinfarct, nierinfarct), vasculitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Respiratoir falen, nasale droogheid, astma
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Droge mond, nausea, braken, abdominale pijn, diarree, constipatie, pancreatitis, cheilitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Erytheem, rash, pruritis, alopecia, hyperhidrose
	Niet bekend	Erythema nodosum, acute febriele neutrofiele dermatose (Sweet-syndroom)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Botpijn
	Niet bekend	Myositis
Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend	Nierinfarct
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	Genitale ulceratie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Borstkaspijn, koude rillingen, malaise
Onderzoeken	Zeer vaak	Bloed triglyceride verhoogd, bloed creatinine verhoogd, bloed cholesterol verhoogd, transaminasen verhoogd
	Niet bekend	Histaminegehalte verhoogd

De beslissing om 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

Differentiatiesyndroom (vroeger bekend als retinoïnezuursyndroom) kan een fatale afloop hebben en wordt gekenmerkt door koorts, dyspneu, acute ademnood, longinfiltraten, pleurale effusie en pericardeffusie, hypotensie, oedeem, toename van het lichaamsgewicht, lever- en nierfalen en falen van meerdere organen. Differentiatiesyndroom gaat vaak gepaard met hyperleukocytose. Voor de preventie en behandeling van differentiatiesyndroom, zie rubriek 4.4.

Leukocytose/hyperleukocytose zijn veelvoorkomende bijwerkingen die gepaard gaan met behandeling van APL met tretinoïne en kunnen gepaard gaan met differentiatiesyndroom. De meeste gevallen van leukocytose/hyperleukocytose gaan echter niet gepaard met een differentiatiesyndroom.

In klinische onderzoeken zijn verhoogde frequenties van hyperleukocytose, QTc-verlenging en hepatotoxische effecten waargenomen met de combinatietherapie van tretinoïne met arseentrioxide in vergelijking met de combinatietherapie van tretinoïne met chemotherapie. Levertoxiciteit kwam voornamelijk voor tijdens de eerste fase van de therapie (inductietherapie) en wordt hoofdzakelijk gekenmerkt door verhoogde transaminasewaarden. Voor de 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 enkele meldingen van 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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
1000 BRUSSEL
Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

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 (maximumdosis: 195 mg/m²/dag) en lager dan de maximaal getolereerde dosis bij kinderen (60 mg/m²/dag).

Er is geen specifieke behandeling in het geval van een overdosering; het is echter belangrijk dat de patiënt in een gespecialiseerde hematologische afdeling wordt behandeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastica, retinoïden voor kankerbehandeling, ATC-code: L01XF01.

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

Werkingsmechanisme

In overeenstemming met de FAB (French-American-British)-classificatie van hematologische ziekten is acute promyelocyttaire leukemie (APL) geïnclassificeerd als M3- en M3v-vorm van acute myelocyttaire leukemie (AML).

Het werkingsmechanisme van tretinoïne bij APL is niet volledig bekend en kan worden gekoppeld aan specifieke binding van tretinoïne aan een nucleaire retinoïnezuurreceptor (RAR), aangezien de nucleaire receptor alfa van retinoïnezuur (RARα) wordt veranderd bij APL-patiënten door fusie met een eiwit, PML genoemd. Farmacologische doses van tretinoïne induceren proteolytische degradatie van het chimere PML/RARα-eiwit, het kenmerk van APL. Transcriptome analyses duiden erop dat tretinoïne promotors uit PML/RARα kan verwijderen, waardoor de wild-type RARα-functie wordt hersteld en het differentiatieblok wordt opgeheven.

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 promyelocyttaire leukemie (APL) remt tretinoïne in combinatie met cytotoxische chemotherapie of met arseentrioxide proliferatie en induceert de differentiatie van promyelocyttaire blasten. Bij een dergelijke benadering van combinatiebehandeling kunnen hoge percentages van volledige remissie en lage percentages van recidief worden bereikt.

Tretinoïne gecombineerd met cytotoxische chemotherapie

De combinatie van tretinoïne en chemotherapeutische middelen met anthracycline is onderzocht in diverse klinische onderzoeken met kinderen, volwassenen en oudere APL-patiënten. Een van de internationaal veelvuldig gebruikte en aanvaarde behandelingsschema's is het AIDA2000-protocol. In dit schema werden recent gediagnosticeerde patiënten behandeld voor inductietherapie met 45 mg/m²/dag tretinoïne tot volledige remissie, gedurende maximaal 45 dagen. Daarna volgden 3 kuren van consolidatietherapie met een behandeling gedurende 15 dagen, met in elke kuur eenzelfde dosis. Tijdens onderhoudstherapie werd tretinoïne 2 jaar lang om de 3 maanden toegediend gedurende 15 dagen. In overeenstemming met hun risico op recidief kregen de patiënten een ander chemotherapeutisch schema. Met gebruikmaking van deze benadering voor behandeling werd na 6 jaar een algemene overleving van 87,4% en na 6 jaar een ziektevrije overleving van 85,6% bereikt. Deze gegevens zijn in overeenstemming met andere grotere klinische onderzoeken (LPA99 en LPA2005, APL2000, AMLCG2009) met een percentage van $\geq 90\%$ voor volledige remissie, 82 tot 94% voor algemene overleving en 82 tot 90% voor ziektevrije overleving (DFS).

Tretinoïne gecombineerd met arseentrioxide

De combinatie van tretinoïne met arseentrioxide is onderzocht in het klinische onderzoek APL0406. In dit prospectieve, gerandomiseerde, multicenter, *open-label*, fase III-onderzoek naar de niet-inferioriteit werden 276 recent gediagnosticeerde patiënten (volwassenen tussen 18 en 71 jaar oud) met een niet hoog risico op APL willekeurig toegewezen naar tretinoïne/arseentrioxide (ATO) of tretinoïne/chemotherapie. Volledige remissie werd bereikt bij 100% in de tretinoïne/arseentrioxide-groep en 97% in de tretinoïne/chemotherapie-groep. Na een mediane opvolging van 40,6 maanden bedroegen de voorvalvrije overleving, cumulatieve incidentie van recidief en algemene overleving na 50 maanden voor de patiënten in de tretinoïne/arseentrioxide-groep *versus* tretinoïne/chemotherapie-groep respectievelijk 97,3% *versus* 80%, 1,9% *versus* 13,9% en 99,2% *versus* 92,6% (respectievelijk $P < 0,001$, $P = 0,0013$ en $P = 0,0073$). Met betrekking tot de veiligheidsprofielen van het behandelingsschema bestonden de bijwerkingen voor patiënten die tretinoïne/arseentrioxide kregen voornamelijk uit een frequente stijging van leverenzymwaarden,

QTc-verlenging en hyperleukocytose. Bij vrijwel alle patiënten was deze toxiciteit omkeerbaar en behandelbaar met tijdelijke onderbreking van het geneesmiddel en dosisaanpassingen volgens de aanbevelingen van het protocol, waaronder de toevoeging van hydroxyurea.

Speciale populaties

Pediatrische populatie

Bij kinderen geeft de behandeling van tretinoïne in combinatie met chemotherapie vergelijkbare resultaten als bij volwassenen. In vergelijking bijvoorbeeld met gegevens van volwassenen in het APL93-onderzoek werden 576 patiënten, waaronder 31 recent gediagnosticeerde kinderen (5%), onderzocht en werd er geen verschil waargenomen tussen volwassenen en kinderen voor het percentage van volledige remissie, het percentage van recidief na 5 jaar, de voorvalvrije overleving en algemene overleving. Er werd wel een significant betere overleving waargenomen bij kinderen na aanpassing voor het aantal witte bloedcellen en de incidentie van de microgranulaire M3-variant van APL.

Met betrekking tot toxiciteit en in vergelijking met volwassenen werd bij kinderen en adolescenten een hogere frequentie van pseudotumor cerebri waargenomen. De incidentie daalt met het gebruik van een lagere dosis tretinoïne.

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

Oudere populatie

APL wordt minder vaak gediagnosticeerd bij ouderen (patiënten ouder dan 60 jaar). Oudere patiënten lijken op zijn minst even goed te reageren op de therapie als jongere patiënten, maar de percentages voor respons en overleving zijn lager bij deze leeftijd als gevolg van een hogere incidentie van vroegtijdig overlijden en overlijden bij remissie wanneer een conventionele behandeling met tretinoïne en chemotherapie wordt gebruikt. Het hogere percentage van vroegtijdig overlijden in deze groep is het gevolg van meer comorbiditeiten in vergelijking met die bij jongere patiënten.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Absorptie

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

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

Distributie

Tretinoïne wordt sterk gebonden aan plasma-eiwitten. Na piekwaarden nemen de plasmaconcentraties af met een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van 0,7 uur. Na een enkele dosis van 40 mg zijn de plasmaconcentraties na 7 tot 12 uur weer op het endogene niveau. Er wordt geen ophoping waargenomen na meervoudige doses en tretinoïne wordt niet in lichaamsweefsels vastgehouden.

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 doses de klaring verhoogt en de biologische beschikbaarheid vermindert.

Tretinoïne wordt gemetaboliseerd door CYP26A1 evenals CYP3A4. Stoffen die een remmend effect hebben op CYP26A1, zoals ketoconazol, kunnen leiden tot een verhoogde blootstelling aan tretinoïne. Er is nog steeds geen klinisch bewijs over de relatieve betrokkenheid van dit enzym met betrekking tot het algemene metabolisme van tretinoïne.

Eliminatie

Uitscheiding van metabolieten, gevormd door oxidatie en glucuronidering, via de nieren is een belangrijke eliminatieroute (60%), terwijl 30% wordt uitgescheiden in feces. Tretinoïne (*all-trans* retinoïnezuur) wordt geïsommeriseerd tot 13-*cis* retinoïnezuur- en geoxideerd tot 4-oxo-metabolieten. Deze metabolieten hebben langere halfwaardetijden dan tretinoïne en kunnen enige vorm van ophoping vertonen.

Nier- en leverfunctiestoornis

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de vereiste voor doseringsaanpassing bij patiënten met nier- of leverdisfunctie. Als voorzorgsmaatregel dient de dosis te worden verlaagd tot 25 mg/m²/dag (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Orale toediening van tretinoïne bij dieren duidde erop dat de stof een zeer lage acute toxiciteit vertoonde in alle onderzochte species.

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

Honden vertoonden hoofdzakelijk aandoeningen betreffende de spermatogenese en hyperplasie van het beenmerg.

De belangrijkste metabolieten 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 toxiciteitsonderzoeken bij ratten duiden erop 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.

Reproductieonderzoeken bij dieren toonden de teratogene activiteit van tretinoïne aan.

Er is geen bewijs gevonden voor mutageniciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule:

Gele bijenwas

Gehydrogeneerde sojaolie

Gedeeltelijk gehydrogeneerde sojaolie

Sojaolie

Capsulehuls:

Gelatine
Glycerol (E 422)
Karion 83: sorbitol, mannitol, zetmeel (maïs)
Titaandioxide (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

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amberkleurige glazen flessen met 100 capsules.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruik en verwerking: Geen bijzondere vereisten.
Verwijdering: Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

BE185507: fles met 100 capsules

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02/09/1997
Datum van laatste verlenging: 30/09/2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring 06/2023