

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vesanoid, zachte capsules 10 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzaam bestanddeel:

1 capsule bevat 10 mg tretinoïne.

Hulpstoffen met bekend effect:

1 capsule bevat 107,92 mg soja-olie.

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 tweekleurig: oranje-geel/roodachtig-bruin.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Vesanoid (tretinoïne) is geïndiceerd voor het induceren van een remissie bij acute promyelocytair leukemie (APL; FAB classificatie AML-M3).

De behandeling is bedoeld voor eerder onbehandelde patiënten en voor patiënten die terugvallen na een standaard chemotherapie (anthracycline en cytosine arabinosine of vergelijkbare therapieën) of voor patiënten, die niet op chemotherapie reageren.

De combinatie van tretinoïne met chemotherapie verhoogt de overlevingskans en vermindert het risico voor een terugval in vergelijking met alleen chemotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Een dagelijkse dosis van 45 mg/m² lichaamsoppervlakte verdeeld over twee gelijke doses wordt aanbevolen voor orale toediening. Voor een volwassene is dit ongeveer een dosis van 8 capsules.

Pediatrische patiënten

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

Pediatrische patiënten kunnen met een dosis van 45 mg/m² worden behandeld tenzij ernstige toxiciteitsverschijnselen optreden.

Vooraf bij kinderen met hardnekkige hoofdpijn moet reductie van de dosis overwogen worden.

Patiënten met lever- 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.

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.

Een volledige dosis chemotherapie op basis van anthracycline dient als volgt aan de tretinoïnebehandeling te worden toegevoegd (zie rubriek 4.4):

- Wanneer het leukocytenaantal bij het begin van de behandeling groter is dan $5 \times 10^9/L$, dient op dag 1 de tretinoïnebehandeling samen met de chemotherapie te worden begonnen.
- Wanneer het leukocytenaantal bij het begin van de behandeling minder is dan $5 \times 10^9/L$, maar snel toeneemt gedurende de tretinoïnebehandeling, dient de chemotherapie **onmiddellijk** aan de tretinoïnebehandeling te worden toegevoegd als een leukocytenaantal van meer dan $6 \times 10^9/L$ op dag 5, of als een aantal van meer dan $10 \times 10^9/L$ op dag 10, of als een aantal van meer dan $15 \times 10^9/L$ op dag 28 wordt bereikt.
- Bij alle andere patiënten dient chemotherapie te worden gegeven onmiddellijk nadat een volledige remissie is bereikt.

Als chemotherapie aan tretinoïne wordt toegevoegd vanwege hyperleukocytose, is het niet nodig de tretinoïnedosis aan te passen.

Na afloop van de tretinoïnebehandeling en de eerste chemotherapiekuur, dient een onderhouds-chemotherapie op basis van anthracycline te worden gegeven; bijvoorbeeld nog twee kuren met een interval van 4 tot 6 weken.

Bij sommige patiënten kunnen de tretinoïneplasmaspiegels significant dalen ondanks de continue toediening.

4.3 Contra-indicaties

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

Zwangerschap (zie rubriek 4.6).

Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

Tetracyclinen (zie rubriek 4.5).

Vitamine-A (zie rubriek 4.5).

4.4 Speciale 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.

Tijdens klinisch onderzoek is frequent (in 75% van de gevallen) hyperleukocytose waargenomen, soms gepaard gaand met het "retinoïnezuur-syndroom". Retinoïnezuur-syndroom is bij veel patiënten met acute promyelocytair leukemie die met tretinoïne werden behandeld aangetoond (tot 25% in sommige klinieken).

Het retinoïnezuur-syndroom wordt gekenmerkt door koorts, dyspneu, acute ademnood, longinfiltraten, pleurale en pericardiale effusie, verlaagde bloeddruk, oedeem, toename van het lichaamsgewicht, leverfalen, nierfalen en falen van meerdere organen.

Het retinoïnezuur-syndroom wordt dikwijls in verband gebracht met hyperleukocytose en het kan fataal zijn.

De incidentie van het retinoïnezuur-syndroom wordt verminderd wanneer aan tretinoïne een volledige dosis chemotherapie wordt toegevoegd op basis van het leukocytenaantal. De aanbevelingen voor de gangbare therapeutische behandeling en de wijze van toediening worden uitgebreid beschreven in rubriek 4.2.

Als de patiënt enig symptoom of teken van dit syndroom vertoont, dient onmiddellijk een behandeling met dexamethason (elke 12 uur 10 mg, gedurende maximaal 3 dagen of tot de symptomen verdwijnen) ingesteld te worden.

In geval van een matig of ernstig retinoïnezuur-syndroom dient een tijdelijke onderbreking van de Vesanoïd-therapie overwogen te worden.

Vesanoïd kan pseudotumor cerebri veroorzaken. Deze aandoening dient volgens de gangbare medische praktijk behandeld te worden. Tijdelijke onderbreking van de Vesanoïdtoediening dient te worden overwogen bij patiënten die niet op de behandeling reageren.

Gevalen van het syndroom van Sweet of acute febriele neutrofiele 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 Vesanoïd en antifibrinolytica zoals tranexaminezuur, aminocapronzuur of aprotinine (zie rubriek 4.5).

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

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

Vesanoïd bevat sorbitol, daarom dienen patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie Vesanoïd niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tetracyclinen: systemische behandeling met retinoiden kan een verhoging van de intracraniale druk veroorzaken. Omdat tetracyclinen ook een verhoging van de intracraniale druk kunnen veroorzaken, mogen patiënten niet tegelijkertijd met tretinoïne en tetracyclinen behandeld worden (zie rubriek 4.3).

Vitamine-A: Zoals dit ook het geval is met andere retinoïden, mag tretinoïne niet in combinatie met vitamine-A toegediend worden, omdat symptomen van hypervitaminose-A versterkt kunnen worden (zie rubriek 4.3).

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 P-450 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 P-450 enzymen induceren omvatten rifampicine, glucocorticosteroiden, fenobarbital en pentobarbital. Geneesmiddelen die in het algemeen hepatische cytochroom P-450 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 all-trans retinoïnezuur en antifibrinolytica zoals tranexaminezuur, aminocapronzuur of aprotinine (zie rubriek 4.4). Daarom moet voorzichtigheid betracht worden als all-trans retinoïnezuur samen met deze middelen wordt toegediend.

Er zijn geen gegevens over de mogelijke farmacokinetische interactie tussen tretinoïne en daunorubicine of 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 & Zwangerschap

Vesanoid bevat een retinoïd lijkend op vitamine A. Daarom mag Vesanoid niet gebruikt worden door vrouwen die zwanger zijn of mogelijk zwanger kunnen raken. Tretinoïne veroorzaakt ernstige aangeboren afwijkingen wanneer het tijdens de zwangerschap gebruikt wordt. Het gebruik is dan ook gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen of vrouwen die tijdens de behandeling en binnen één maand na het staken van de behandeling zwanger kunnen worden, tenzij de toestand van de patiënt zo ernstig is en de noodzaak van de behandeling zo urgent is, dat de voordelen van behandeling met tretinoïne opwegen tegen het risico van afwijkingen bij de foetus.

Er is een zeer groot risico dat elke aan tretinoïne blootgestelde foetus zich ontwikkelt tot een misvormd kind als de vrouw zwanger raakt tijdens de behandeling met tretinoïne, ongeacht de dosering en de duur van de behandeling.

Een behandeling met tretinoïne dient bij vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd dan ook uitsluitend te worden begonnen 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 effectieve anticonceptie te houden: het zonder onderbreking toepassen van een betrouwbare anticonceptiemethode 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.

Mocht de patiënte ondanks deze voorzorgsmaatregelen toch zwanger raken tijdens de therapie of gedurende de eerste maand na het staken van de behandeling met tretinoïne, dan is er een grote kans op ernstige afwijkingen van de foetus, in het bijzonder als tretinoïne tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap werd gebruikt.

Borstvoeding:

Het geven van borstvoeding moet worden gestaakt zodra met de therapie met tretinoïne wordt begonnen.

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

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).

Retinoïnezuur-syndroom is bij veel patiënten met acute promyelocytair leukemie die met tretinoïne werden behandeld aangetoond (tot 25% in sommige klinieken).

Het retinoïnezuur-syndroom wordt gekenmerkt door koorts, dyspneu, acute ademnood, longinfiltraten, pleurale en pericardiale effusie, verlaagde bloeddruk, oedeem, toename van het lichaamsgewicht, leverfalen, nierfalen en falen van meerdere organen. Het retinoïnezuur-syndroom wordt dikwijls in verband gebracht met hyperleukocytose en het kan fataal zijn. Voor de preventie en de behandeling van het retinoïnezuur-syndroom zie rubriek 4.4.

Tevens zijn de volgende bijwerkingen gemeld tijdens klinische studies en sinds het in de handel brengen. (“Onbekende frequentie” correspondeert met ervaringen sinds het in de handel brengen)

Infecties en parasitaire aandoeningen:

Onbekende frequentie: Necrotiserende fasciitis

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Onbekende frequentie: Trombocytemie, basofilie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Zeer vaak ($\geq 1/10$): Verminderde eetlust

Onbekende frequentie: Hypercalciëmie

Psychische aandoeningen:

Zeer vaak ($\geq 1/10$): Verwardheid, angst, depressie, insomnie

Zenuwstelselaandoeningen:

Zeer vaak ($\geq 1/10$): Hoofdpijn, verhoogde intracraniale druk, benigne intracraniale hypertensie, duizeligheid, paresthesie

Onbekende frequentie: Cerebrovasculair accident

Oogaandoeningen:

Zeer vaak ($\geq 1/10$): Visusstoornissen, aandoeningen van het oogbindvlies

Evenwichtsorgaan- en gehoorstoornissen:

Zeer vaak ($\geq 1/10$): Gehoorbeschadiging

Hartaandoeningen:

Zeer vaak ($\geq 1/10$): Aritmie

Onbekende frequentie: Myocard infarct

Bloedvataandoeningen:

Zeer vaak ($\geq 1/10$): Blozen

Onbekende frequentie: Trombose, vasculitis

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Zeer vaak ($\geq 1/10$): Respiratoir falen, nasale droogheid, astma

Maagdarmstelselaandoeningen:

Zeer vaak ($\geq 1/10$): Droge mond, misselijkheid, braken, pijn in de onderbuik, diarree, constipatie, pancreatitis, cheilitis

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zeer vaak ($\geq 1/10$): Erytheem, uitslag, pruritis, alopecia, hyperhidrose

Onbekende frequentie: Erythema nodosum, acute febriele neutrofiele dermatose

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:

Zeer vaak ($\geq 1/10$): Botpijn

Onbekende frequentie: Myositis

Nier- en urinewegaandoeningen:

Onbekende frequentie: Nierinfarct

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Onbekende frequentie: Genitale ulceratie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zeer vaak ($\geq 1/10$): Pijn op de borst, rillingen, malaise

Onderzoeken:

Zeer vaak ($\geq 1/10$): Verhoogd bloedtriglyceride, verhoogd bloedcreatinine, verhoogd bloedcholesterol, verhoogd transaminase

Onbekende frequentie: 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.

Teratogenese: zie rubriek 4.6.

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.

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 all-trans retinoïnezuur, kunnen reversibele verschijnselen van hypervitaminose-A (hoofdpijn, misselijkheid, braken, mucocutane symptomen) optreden.

De aanbevolen dosis bij acute promyelocyttaire leukemie is één kwart van de maximaal getolereerde dosis bij patiënten met een solide tumor en lager dan de maximaal getolereerde dosis bij kinderen.

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.

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.

Het werkingsmechanisme bij acute promyelocyttaire leukemie is niet bekend maar het kan een gevolg zijn van een modificatie in de binding van tretinoïne aan een nucleaire retinoïnezuur receptor (RAR), gegeven het feit dat de α -receptor van retinoïnezuur wordt veranderd door fusie met een eiwit, PML genoemd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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 spiegels 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

Na een orale dosis van radioactief gelabeld tretinoïne werd ongeveer 60% van de radioactiviteit teruggevonden in de urine en ongeveer 30% in de faeces. De in de urine teruggevonden metabolieten ontstonden door oxidatie en glucuronidering.

Op dit moment zijn er geen gegevens over de mogelijke interactie tussen tretinoïne en daunorubicine.

Er is geen onderzoek verricht naar de noodzaak tot doseringsaanpassing bij nier- of leverinsufficiëntie. Als voorzorgsmaatregel wordt een doseringsverlaging 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 erythrocytenaantal en toxische veranderingen in nieren en testes gevonden.

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

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 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 soja-olie
Ten dele gehydrogeneerde soja-olie
Soja-olie

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
Bahnhofstr. 1a
17498 Mesekehagen
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 opmaak: 12 februari 2015