

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vesanoid 10 mg pehmeät kapselit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vaikuttava aine:

Yksi pehmeä kapseli sisältää 10 mg tretinoiinia (all-*trans*-retinoiinihappo, ATRA).

Apuaine(et), jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi pehmeä kapseli sisältää 107,92 mg soijaöljyä.

Yksi pehmeä kapseli sisältää 1,93 – 2,94 mg sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä.

Soikea, kaksivärinen (oranssinkeltainen/punaruskea) kapseli.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Vesanoid (tretinoiini) on tarkoitettu käytettäväksi yhdistelmänä arseenitrioksidin tai kemoterapian kanssa akuutin promyelosyyttisen leukemian (APL) hoitoon potilaille, joilla on äskettäin diagnosoitu, uusiutunut tai kemoterapialle hoitoresistentti tauti (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

#### Hoito-ohjelmat

Yhdessä kemoterapian tai arseenitrioksidin kanssa käytettävän tretinoiinihoidon tiedetään olevan tehokas ja indusoivan hematologisen remission hyvin suurella osalla potilaista, joilla on geneettisesti vahvistettu APL eli karyotyypityksellä tai FISH-analyysillä todettu t(15;17)-muutos tai PCR-tutkimuksella todettu PML/RARa-fuusiogeneeni blastisoluisissa. Diagnoosin geneettinen vahvistaminen on näin ollen pakollista. Yhdistelmähoito arseenitrioksidin kanssa on osoitettu tehokkaaksi hoitovaihtoehdoksi potilailla, joilla on äskettäin diagnosoitu pienen tai keskisuuren riskin APL. APL:lle on kuitenkin tyypillistä suuri varhaisvaiheen vuotokuolemariski, joten tretinoiinihoito on nykysuositusten mukaan aloitettava mahdollisimman pian jo pelkän morfologisen epäilyn perusteella.

Hoitostrategian valinnassa on huomioitava relapsiriski, jota indikoi hoitoa edeltävä leukosyyttiarvo ja trombosyyttiarvo (Sanzin pisteytys): suuri riski (leukosyytit > 10 x 10<sup>9</sup>/l), keskisuuri riski (leukosyytit ≤ 10 x 10<sup>9</sup>/l, trombosyytit ≤ 40 x 10<sup>9</sup>/l) ja pieni riski (leukosyytit ≤ 10 x 10<sup>9</sup>/l, trombosyytit > 40 x 10<sup>9</sup>/l).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Suosittelun päivittäinen kokonaisannos on kaikissa hoitovaiheissa 45 mg/m<sup>2</sup> ihon pinta-alan mukaan jaettuna kahteen yhtä suureen oraaliseen annokseen aikuisille ja iäkkäille APL-potilaille. Tämä on noin kahdeksan kapselia vuorokaudessa potilasta kohden (yksi kapseli sisältää 10 mg tretinoiinia).

### *Pediatriset potilaat*

Tretinoiinin käytöstä lapsilla on niukasti turvallisuus- ja tehotietoja. Lapsipotilaille käytetään samaa hoito-ohjelmaa kuin aikuisillekin. Tretinoiinin optimaalista pediatria annosta ei ole vielä määritetty. Tretinoiiniin liittyvän toksisuuden vähentämiseksi lasten vuorokausiannosta voidaan pienentää tasolle 25 mg/m<sup>2</sup>. Annoksen pienentämistä on harkittava erityisesti, jos lapsipotilaalla on toksisuusoireita, kuten vaikeahoitoinen päänsärky.

### *Suuren riskin potilaat*

Jos potilaan relapsiriski on Sanzin pisteytyksen mukaan suuri (ks. kohta 4.1), voidaan käyttää tretinoiinin, arseenitrioksidin ja kemoterapian (antrasykliinien) kolmoisyhdistelmää induktiohoitoon, minkä jälkeen annetaan tretinoiinia ja arseenitrioksidia konsolidaatiohoitona.

### *Hyperleukosytoosipotilaat*

Hyperleukosytoosipotilaille (ks. kohta 4.4) voidaan antaa lisäksi solunsalpaajahoitoa aivan induktiohoidon alussa.

### *Maksan ja/tai munuaisten vajaatoimintapotilaat*

Maksan ja/tai munuaisten toiminnanvajaudessa tretinoiinin käytöstä on niukasti tietoa. Tästä syystä annosta lasketaan 25 mg:aan/m<sup>2</sup> varotoimenpiteenä.

### *Annoksen siirtäminen ja muuttaminen ja hoidon aloitus uudelleen*

Vaikeissa erilaistumisoireyhtymätapauksissa (ks. kohta 4.4) on harkittava tretinoinihoidon tilapäistä tauottamista. Tretinoinihoito on mahdollisesti tauotettava akuutin oireisen alkuvaiheen ajaksi, mutta se voidaan aloittaa uudelleen, kun oireet korjautuvat. Jos todetaan kallonsisäisen paineen suurenemista / pseudotumor cerebri -tilanne (ks. kohta 4.4), on suositeltavaa pienentää tretinoiiniannosta.

### Antotapa

Kapselit on nieltävä kokonaisina veden kera eikä niitä saa pureskella. Kapselit suositellaan otettaviksi aterian yhteydessä tai pian sen jälkeen.

Induktiohoitoa tulee jatkaa, kunnes täydellinen remissio saavutetaan, tai enintään 90 vuorokautta.

Kun induktiohoito on päättynyt, konsolidaatiohoito on aloitettava tretinoiinin ja arseenitrioksidin yhdistelmällä tai tretinoiinin ja antrasykliinipohjaisen kemoterapian yhdistelmällä. Konsolidaatiovaiheeseen suositellaan samaa suun kautta annettavaa, kahteen yhtä suureen annokseen jaettua 45 mg/m<sup>2</sup> tretinoiiniannosta kuin induktiovaiheeseenkin. Konsolidaatiohoidossa on toteutettava useita tretinoinihoitajaksoja. Nykysuositusten mukaan tretinoinihoitoa on tauotettava remission saavuttamisen jälkeen ja konsolidaatiohoitajaksojen aikana.

Jos ylläpitohoito toteutetaan, tretinoiinia käytetään samalla annoksella kuin induktio- ja konsolidaatiovaiheessa. Ylläpitohoidon hoito-ohjelmaan on sisällyttävä tretinoiinittomia jaksoja ("pulssihoito"), kuten konsolidaatiohoidossakin.

EU:n eri alueilla tai saman maan eri keskuksissa saatetaan noudattaa erilaisia klinisiä käytäntöjä, joten kansalliset/paikalliset hoitosuositukset/protokollat on otettava huomioon.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys tretinoiinille, muille retinoideille, soijalle, maapähkinälle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Tretinoiini on teratogeeninen. Se on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.6).

Käyttö yhdessä A-vitamiinin, tetrasykliinien, retinoidien kanssa (ks. kohta 4.5).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tretinoiinia tulee antaa APL-potilaille vain hematologisten/onkologisten sairauksien hoitoon erikoistuneen, kokeneen lääkärin huolellisessa valvonnassa.

Tretinoiinihoidon aikana on edelleen annettava APL-potilaalle sopivaa tukihoidoa, esim. verenvuotojen ehkäisyä ja nopeaa infektoiden hoitoa. Potilaan hematologisia parametreja, koagulaatioprofiilia, maksan toimintaa sekä triglyseridi- ja kolesteroliarvoja on seurattava säännöllisesti.

APL-leukemiaan liittyvän koagulopatian korjaamiseksi käytettäviä tukitoimia ovat trombosyyttisiirto sekä jääplasman tai fibrinogeenin anto siten, että trombosyyttiarvo on  $> 30\text{--}50 \times 10^9/l$  ja fibrinogeenipitoisuus  $> 100\text{--}150 \text{ mg/dl}$ . Näitä arvoja on seurattava päivittäin, ja tukihoidoa on jatkettava koko induktiovaiheen ajan, kunnes koagulopatian kliiniset ja laboratorioarvoihin liittyvät merkit häviävät.

#### Erilaistumisoireyhtymä (aiemmin retinoiinihapposyndrooma)

Kliinisissä tutkimuksissa on usein todettu hyperleukosytoosia, johon on joskus liittynyt erilaistumisoireyhtymää (DS). Sitä on ilmoitettu monilla tretinoiinihoitoa saaneilla APL-potilailla (noin 26 %:lla joissakin kliinisissä tutkimuksissa) tai arseenitrioksidihoidon yhteydessä, ja se voi johtaa kuolemaan.

Erilaistumisoireyhtymälle on tunnusomaista kuume, hengenahdistus, akuutti hengitysvaikeus, keuhkoinfiltraatit, hypotensio, keuhko- ja sydänpuussin nestekertymät, ääreisosien turvotus ja painonnousu, ja oireyhtymä voi edetä keuhkojen, maksan, munuaisten tai usean elimen toiminnanvajakseen. Pitkälle kehittynyt erilaistumisoireyhtymä on henkeä uhkaava. Oireyhtymän varhainen tunnistaminen ja hoito ovat siis äärimmäisen tärkeitä. Erilaistumisoireyhtymään liittyy usein hyperleukosytoosi (ks. ”Hyperleukosytoosi”).

Suuri painoindeksi on tunnistettu erilaistumisoireyhtymän ennustetekijäksi. Siksi potilaita, joilla on suuri painoindeksi, on seurattava tarkoin hoidon aikana, erityisesti hengitystoiminnan, diureesin ja kreatiinipitoisuuksien osalta.

Deksametasonihoito (10 mg laskimoon 12 tunnin välein vähintään kolmen päivän ajan tai kunnes oireet häviävät) on aloitettava heti, mikäli potilaalla on tämän syndrooman varhaisia kliinisiä merkkejä.

Tretinoiinihoidon tilapäistä keskeyttämistä tulee harkita, jos erilaistumisoireyhtymä on vaikea.

#### Hyperleukosytoosi

Hyperleukosytoosipotilaiden hoidossa on käytettävä antrasykliinipohjaista kemoterapiaa täysimääräisinä annoksina. Jos potilaan leukosyyttiarvo on diagnoosihetkellä tai milloin tahansa hoidon aikana  $\geq 5 \times 10^9/l$ , välitöntä hoitoa suositellaan.

Käytettäessä tretinoiinin ja arseenitrioksidin yhdistelmähoitoa on harkittava hydroksiurean käyttöä leukosytoosin hoitoon, jotta valkosolut pysyvät alle  $< 10\,000/\text{mikrol}$ .

## Pseudotumor cerebri

Tretinoiini voi aiheuttaa aivopaineen suurenemista (pseudotumor cerebri). Pseudotumor cerebri on hyvänlaatuinen kallonsisäisen paineen suureneminen, johon liittyy aivopöhö ilman kasvainta. Sen kliinisiä tyyppi-omaisuuksia ovat päänsärky, papillaturvotus, kaksoiskuvat ja mahdollisesti tajunnan tason muutos.

Muiden tunnetusti aivopainetta suurentavien / pseudotumor cerebrin aiheuttavien aineiden, samanaikainen käyttö voi suurentaa tämän tilan riskiä (ks. kohta 4.5).

Aivopaineen suurenemisen / pseudotumor cerebrin yhteydessä suositellaan tretinoiiniannoksen pienentämistä diureettien (asetatsolamidi), kortikosteroidien ja/tai analgeettien antamisen lisäksi.

### *Pediatriset potilaat*

Pseudotumor cerebrin (ks. kohta 4.8) ilmaantuvuus on pediatriassa potilailla suurempi kuin aikuisilla. Kliinisten tutkimustietojen mukaan pseudotumor cerebrin ilmaantuvuus pienenee pienempiä tretinoiiniannoksia käytettäessä, mutta hoitotulokset eivät huonone. On siis harkittava annoksen pienentämistä tasolle 25 mg/m<sup>2</sup>, jos lapsella on toksisuusoireita kuten vaikeahoitoista päänsärkyä (ks. kohta 4.2).

## QTc-ajan piteneminen

QTc-ajan pitenemistä on havaittu käytettäessä tretinoiiniin ja arseenitrioksidin yhdistelmähoitoa. Tämä voi johtaa henkeä uhkaavaan kääntyvien kärkien takykardiaan.

QTc-ajan pitenemisen hoidossa suositellaan EKG-seurainta ennen hoitoa ja sen aikana, etenkin jos potilaalla on ennestään riskitekijöitä.

## Maksatoksisuus

Maksatoksisuus suurenee, kun tretinoiinia ja arseenitrioksidia käytetään yhdistelmähoitona.

Maksatoksisuutta esiintyi lähinnä hoidon ensimmäisen vaiheen (induktioidon) aikana, ja sen tärkein tyyppi-omaisuus on transaminaasien nousu. Havaitut maksavauriot korjautuvat, kun arseenitrioksidi- ja/tai tretinoiinihoito lopetetaan.

## Psyykkiset häiriöt

Systeemistä retinoidihoitoa, mukaan lukien tretinoiinia saaneilla potilailla on ilmoitettu masennusta, masennuksen pahenemista, ahdistuneisuutta ja mielialan vaihtelua. Erityistä varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on aiemmin ollut masennusta. Potilaita on seurattava masennuksen merkkien varalta, ja heidät on tarvittaessa ohjattava asianmukaiseen hoitoon. Perheen ja ystävien tietoisuus asiasta voi olla hyödyksi mahdollisen mielenterveysongelman havaitsemisessa.

## Muut

Sweetin oireyhtymä tai akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatiitti reagoi voimakkaasti hoitoon kortikosteroideilla.

Ensimmäisen hoitokuukauden aikana on olemassa riski sekä laskimo- että valtimotromboosiin missä tahansa elinjärjestelmässä (ks. kohta 4.8). Tämän vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, jotka saavat samanaikaisesti tretinoiinia ja antifibrinolyttisiä aineita, kuten traneksaamihappoa, aminokapronihappoa ja aprotiniinia (ks. kohta 4.5).

Tretinoiinihoidon aikana saattaa ilmetä hyperkalsemiaa, jonka vuoksi seerumin kalsiumarvoja tulisi seurata.

## Neuvonta naisille, jotka voivat tulla raskaaksi (ks. kohta 4.6)

Tretinoiini kuuluu retinoideihin, ja retinoidilääkkeillä on havaittu teratogeenisiä vaikutuksia ihmisellä. Sen vuoksi tretinoiinihoito voidaan aloittaa naispotilaalle, joka voi saada lapsia, vain kun potilaalle on

kerrottu raskauteen liittyvistä riskeistä tretinoiinihoidon aikana. Potilaan on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää, ja raskaustestejä on tehtävä ennen hoitoa ja kuukausittain hoidon aikana.

Matalan annoksen progestageenia sisältävät ehkäisyvalmisteet (ns. minipillerit) ovat riittämätön ehkäisymenetelmä tretinoiinihoidon aikana (ks. kohta 4.6).

#### Sorbitoli

Tämä lääkevalmiste sisältää 1,93–2,94 mg sorbitolia per pehmeä kapseli.

#### Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per pehmeä kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Vasta-aiheiset yhdistelmät (ks. myös kohta 4.3)

+ Muut retinoidit: A-vitamiinoosiin viittaavien oireiden riski.

+ A-vitamiini: A-vitamiinoosiin viittaavien oireiden riski, kun käytetään yli 10 000 ky:n vuorokausiannoksia.

+ Tetrasykliinit: aivopaineen suurenemisen (pseudotumor cerebri) riski.

Ravinnon vaikutusta tretinoiinin hyötyosuuteen ei ole selvitetty. Retinoidien hyötyosuuden tiedetään lisääntyvän ravinnon läsnä ollessa. Näin ollen Vesanoid suositellaan otettavaksi aterian yhteydessä tai pian sen jälkeen.

Tretinoiini pilkkoutuu maksan P450 -järjestelmän kautta. Farmakokineettisiin parametreihin kohdistuvia muutoksia saattaa tästä syystä esiintyä samanaikaisesti annettujen sytokromi P450-entsyymisysteemin toimintaa indusoivien tai estävien lääkeaineiden kanssa. Maksan P450-entsyymijärjestelmää indusioivia lääkeaineita ovat rifampisiini, glukokortikoidit, fenobarbitaali ja pentobarbitaali. Inhiboivia lääkeaineita ovat vastaavasti ketokonatsoli, simetidiini, erytromysiini, verapamiili, diltiatseemi ja siklosporiini. Tretinoiinin toksisuuden lisääntymistä (esim. pseudotumor cerebri, hyperkalsemia) on ilmoitettu atsoli-sienilääkkeiden (esim. flukonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli) annon yhteydessä. Tämä näyttää olevan seurausta farmakokineettisestä yhteisvaikutuksesta, joka välittyy pääosin CYP3A4-entsyymien kautta. Samanaikainen käyttö muiden vahvojen CYP3A4:n estäjien kanssa (proteaaasin estäjät tai makrolidit, esim. klaritromysiini) saattaa myös aiheuttaa tretinoiiniin liittyvää toksisuutta. Tretinoiiniannoksen pienentämistä on harkittava tarvittaessa.

Kuolemaan johtavia tromboottisia komplikaatioita on raportoitu harvoin potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti tretinoiinilla ja antifibrinolyttisillä aineilla, kuten traneksaamihapolla, aminokapronihapolla ja aprotiniinilla (ks. kohta 4.4). Tämän vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa annosteltaessa tretinoiinia yhtä aikaa näiden aineiden kanssa.

Tretinoiinin ja daunorubisiinin, idarubisiinin tai sytarabiinin mahdollisesta farmakokineettisestä interaktiosta ei ole tietoa.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Kaikkia alla mainittuja toimenpiteitä tulee harkita taudin vaikeusaste ja hoidon tarve huomioon ottaen.

#### Hedelmällisyys

Ihmiseen liittyviä tietoja ei ole saatavilla.

#### Raskauden ehkäisy naisilla ja naispotilaiden neuvonta

Naispotilaille, jotka voivat saada lapsia, voidaan aloittaa tretinoiinihoito vain, jos jokainen seuraavista ehdoista täyttyy:

- Lääkäri kertoo potilaalle riskeistä, jotka liittyvät raskauteen tretinoiinihoidon aikana ja vielä yhden kuukauden ajan hoidon jälkeen.
- Potilas suostuu noudattamaan pakollisia ehkäisytoimenpiteitä. On ehdottoman välttämätöntä, että naiset, jotka voivat saada lapsia ja jotka saavat tretinoiinihoitoa, käyttävät luotettavaa ehkäisymenetelmää keskeytyksittä hoidon ajan ja vielä yhden kuukauden ajan tretinoiinihoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).
- Raskaustestejä on tehtävä kuukauden välein hoidon aikana.

### Raskaus

Tretinoiini on teratogeeninen (ks. kohdat 4.3 ja 5.3). Tretinoiini kuuluu retinoideihin, ja retinoidilääkkeillä on havaittu teratogeenisia vaikutuksia ihmisellä.

On vain rajallisesti tietoa tretinoiinin käytöstä raskaana oleville naisille, mutta hoitoon liittyy suuri vaikeiden sikiöpämuodostumien riski, etenkin jos tretinoiinia käytetään ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana.

Vesanoid-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, etenkin ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, eikä naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä, paitsi jos naispotilaan kliininen tila (potilaan tilan vaikeusaste, hoidon kiireellisyys) vaatii tretinoiinihoitoa.

Jos Vesanoïd-valmistetta käytetään raskauden alkuvaiheessa, potilasta on varoitettava Vesanoïd-hoitoon liittyvästä teratogeenisuuden riskistä ja vaikeiden sikiöpämuodostumien riskistä.

### Imetys

Imetys tulee lopettaa, jos hoito tretinoiinilla aloitetaan (ks. kohta 4.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Vesanoïdilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Tämä koskee erityisesti potilaita, joilla on huimausta tai vaikeaa päänsärkyä.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tretinoiinin suositelluilla vuorokausiannoksilla tavallisimmat haittavaikutukset vastaavat hypervitaminoosi A-syndrooman oireita ja tunnusmerkkejä (kuten muitakin retinoideja käytettäessä).

### Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa esitetään kliinisissä avaintutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset.

Haittavaikutukset esitetään MedDRA-elinjärjestelmäluokittain ja yleisyyden mukaan (hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ )). Haittavaikutukset, joita on ilmoitettu markkinoille tulon jälkeen, esitetään taulukossa yleisyysluokassa ”tuntematon” (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutus/haittavaikutukset</b>
Infektiot	Tuntematon	Nekrotisoiva faskiitti
Veri ja imukudos	Tuntematon	Trombosytoosi, leukosytoosi, basofilia (johon voi liittyä oireinen hyperhistaminemia)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleiset	Ruokahalun väheneminen
	Tuntematon	Hyperkalsemia
Psykykkiset häiriöt	Hyvin yleiset	Sekavuustila, ahdistuneisuus, depressio, unettomuus
Hermosto	Hyvin yleiset	Päänsärky, kallonsisäisen paineen nousu, pseudotumor cerebri, huimaus, parestesia
	Tuntematon	Aivoverenkiertohäiriö
Silmät	Hyvin yleiset	Näköhäiriöt, sidekalvoon liittyvät sairaudet
Kuulo ja tasapainoelin	Hyvin yleiset	Kuulohäiriöt
Sydän	Hyvin yleiset	Sydämen rytmihäiriöt
	Tuntematon	Sydäninfarkti, myokardiitti, perikardiitti
Verisuonisto	Hyvin yleiset	Punastuminen
	Tuntematon	Valtimotromboosi, laskimotromboosi eri ruumiinosissa (esim. aivoverenkiertohäiriö, sydäninfarkti, munuaisinfarkti), vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleiset	Hengitysvajaus, nenän limakalvojen kuivuus, astma
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Suun kuivuus, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, ripuli, ummetus, pankreatiitti, huulitulehdus
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleiset	Eryteema, ihottuma, kutina, hiustenlähtö, runsas hikoilu
	Tuntematon	Kyhmyruusu, akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatiitti (Sweetin oireyhtymä)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleiset	Luukipu
	Tuntematon	Lihastulehdus
Munuaiset ja virtsatiet	Tuntematon	Munuaisinfarkti
Sukupuolielimet ja rinnat	Tuntematon	Genitaalialueen haavaumat
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset	Rintakipu, vilunväristykset, huonovointisuus
Tutkimukset	Hyvin yleiset	Veren triglyseridien, kreatiniinin, kolesterolin ja transaminaasien pitoisuuksien nousu
	Tuntematon	Histamiinin pitoisuuden nousu

Hoidon keskeyttämisestä tai jatkamisesta tulee päättää vasta, kun hoidon tuomaa hyötyä on arvioitu suhteessa haittavaikutusten vaikeusasteeseen.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Erilaistumisoireyhtymä (aiemmin retinoiinihapposyndrooma) on mahdollisesti kuolemaan johtava tila, jonka tyypipiirteitä ovat kuume, hengenahdistus, akuutti hengitysvaikeus, keuhkoinfiraatit, pleura- ja perikardiumeffuusio, hypotensio, turvotus, painonnousu, maksa- tai munuaisvaurio ja monielinvaurio. Erilaistumisoireyhtymään liittyy usein hyperleukosytoosi. Erilaistumisoireyhtymän ehkäisy ja hoito, ks. kohta 4.4.



Leukosytoosi/hyperleukosytoosi ovat APL:n tretinoiinihoitoon usein liittyviä haittavaikutuksia, joiden yhteydessä saattaa esiintyä erilaistumisoireyhtymää. Useimmat leukosytoosi- tai hyperleukosytoositapaukset eivät kuitenkaan liity erilaistumisoireyhtymään.

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu hyperleukosytoosin, QTc-ajan pitenemisen ja maksatoksisuuden esiintymistiheyden suurenemista tretinoiiniin ja arseenitrioksidin yhdistelmähoidossa verrattuna tretinoiiniin ja kemoterapian yhdistelmähoidoon. Maksatoksisuutta esiintyi lähinnä hoidon ensimmäisen vaiheen (induktiohoidon) aikana, ja sen tärkein tyyppi on transaminaasien nousu. Hyperleukosytoosin, QTc-ajan pitenemisen ja maksatoksisuuden piirteet, ehkäisy ja hoito, ks. kohta 4.4.

Teratogeenisuus: ks. kohta 4.6.

### Pediatriset potilaat

Tretinoiiniin käytöstä lapsille on niukasti tietoa. Lapsipotilaista on olemassa joitakin raportteja lisääntyneestä toksisuudesta, erityisesti lisääntyvää pseudotumor cerebriä (ks. kohta 4.4).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Tretinoiiniin yliannostustapauksissa on odotettavissa A-hypervitamiinosisille tyypillisiä, korjautuvia oireita (päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, mukokutaaniset oireet).

Suosittelun annos akuutissa promyelosyyttileukemiassa on 1/4 korkeimmasta siedetystä annoksesta kiinteitä kasvaimia sairastavilla potilailla (enimmäisannos: 195 mg/m<sup>2</sup>/vrk) ja pienempi kuin lasten korkein siedetty annos (60 mg/m<sup>2</sup>/vrk).

Yliannostustilanteeseen ei ole olemassa erityistä hoitoa. On kuitenkin tärkeää, että potilasta hoidetaan hematologiaan erikoistuneessa yksikössä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkkeet, Syövän hoitoon tarkoitetut retinoidit, ATC-koodi: L01XF01

Tretinoiini on retinolin luonnollinen metaboliitti, joka kuuluu retinoidien ryhmään. Retinoidit ovat retinolin luonnollisia tai synteettisiä analogeja.

#### Vaikutusmekanismi

Akuutti promyelosyyttinen leukemia (APL) luokitellaan FAB-veritautiluokituksessa (French-American-British) akuutin myeloosin leukemian (AML) muodoiksi M3 ja M3v.

Tretinoiinin vaikutusmekanismia APL:ssa ei tunneta täysin; vaikutus saattaa liittyä tretinoiinin spesifiseen sitoutumiseen tuman retinoiinihapporeseptoriin (RAR), sillä APL-potilailla tuman retinoiinihapon alfa-reseptori (RARa) on fuusioitunut PML-proteiinin kanssa. Farmakologiset tretinoiiniannokset indusoivat kimeerisen PML/RARa -proteiinin (APL:n tunnusmerkki) proteolyttista hajoamista. Transkriptomin analyysit viittaavat siihen, että tretinoiini voi irrottaa PML/RARa-geenin promoottorialueista ja siten palauttaa villin tyypin RARa-funktion ja poistaa erilaistumisen esteen.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

*In vitro* -tretinoiinitutkimuksissa on havaittu erilaistumisen indusoituminen ja solujen proliferaation estyminen transformoituneissa hematopoieettisissa solulinjoissa, myös ihmisen myelooisissa leukemiasolulinjoissa.

### Kliininen teho ja turvallisuus

Potilailla, joilla on akuutti promyelosyyttinen leukemia (APL), tretinoiini yhdistelmänä sytotoksisen kemoterapian tai arseenitrioksidin kanssa estää proliferaatiota ja indusoi promyelosyyttisten blastien erilaistumista. Tällaisella yhdistelmähoidolla voidaan saavuttaa suuria täydellisen remission prosentteja ja pieniä relapsiprosentteja.

#### *Tretinoiini yhdessä sytotoksisen kemoterapian kanssa*

Tretinoiinia yhdessä antrasykliinisolunsaippaajien kanssa on tutkittu useissa kliinisissä tutkimuksissa lapsilla, aikuisilla ja iäkkäillä APL-potilailla. Eräs kansainvälisesti vakiintunut ja hyväksytty hoito-ohjelma on AIDA2000. Tässä hoito-ohjelmassa äskettäin diagnosoidut potilaat saivat induktiohoitona 45 mg/m<sup>2</sup>/vrk tretinoiinia täydelliseen remissioon asti, enimmillään 45 vrk ajan. Tämän jälkeen oli 3 jaksoa konsolidaatiohoitoa, joissa hoitoa annettiin 15 vrk ajan, ja annos oli sama kussakin jaksossa. Ylläpito-hoidon aikana tretinoiinia annettiin 3 kk välein 15 vrk jaksoissa 2 vuoden ajan. Potilaiden kemoterapiahoito-ohjelma määräytyi relapsiriskin perusteella. Tällä hoidolla saavutettu 6 v kokonaiselossaoloprosentti oli 87,4 % ja 6 v tautivapaa elossaolo oli 85,6 %. Tiedot vastaavat muista suuremmista kliinisistä tutkimuksista (LPA99 ja LPA2005, APL2000, AMLCG2009) saatuja tietoja. Näissä tutkimuksissa täydellisen remission osuus oli  $\geq 90$  %, kokonaiselossaolo oli 82–94 % ja tautivapaa elossaolo 82–90 %.

#### *Tretinoiini yhdistelmänä arseenitrioksidin kanssa*

Tretinoiinin ja arseenitrioksidin yhdistelmää on tutkittu kliinisessä APL0406-tutkimuksessa. Tässä prospektiivisessä, satunnaistetussa, avoimessa vaiheen III monikeskustutkimuksessa, jossa arvioitiin vähintään samanarvoisuutta, 276 äskettäin diagnosoitua potilasta (18–71-vuotiaita aikuisia), joiden APL:n riskiluokka ei ollut suuri, satunnaistettiin saamaan joko tretinoiini/arsenitrioksidihoidoa (ATO) tai tretinoiini/kemoterapiahoitoa. Tretinoiini/arsenitrioksidiryhmässä täydellisen remission saavutti 100 % ja tretinoiini/kemoterapiaryhmässä 97 % potilaista. Kun seurannan mediaani oli 40,6 kk, tapahtumaton elossaolo-osuus oli tretinoiini/arsenitrioksidiryhmässä 97,3 % vs. tretinoiini/kemoterapiaryhmässä 80 % ( $p < 0,001$ ), kumulatiivinen relapsin ilmaantuvuus oli tretinoiini/arsenitrioksidiryhmässä 1,9 % vs. tretinoiini/kemoterapiaryhmässä 13,9 % ( $p = 0,0013$ ) ja kokonaiselossaolo 50 kk kohdalla oli tretinoiini/arsenitrioksidiryhmässä 99,2 % vs. tretinoiini/kemoterapiaryhmässä 92,6 % ( $p = 0,0073$ ). Mitä tulee turvallisuusprofileihin, tretinoiini/arsenitrioksidiryhmässä haittavaikutukset koostuivat lähinnä maksaentsyymiarvojen tiheistä nousuista, QTc-ajan pitenemisestä ja hyperleukosytoosista. Lähes kaikilla potilailla tämä toksisuus oli korjautuva ja hallittavissa lääkityksen tilapäisellä keskeyttämisellä ja annosmuutoksilla tutkimussuunnitelman suositusten mukaisesti. Myös hydroksiureaa käytettiin.

## Erityisryhmät

### *Pediatriset potilaat*

Lapsilla tretinoiinin yhdistäminen kemoterapiaan tuottaa samankaltaisia tuloksia kuin aikuisillakin. Esimerkiksi APL93-tutkimukseen osallistui 576 potilasta, joista 31 (5 %) oli äskettäin diagnosoituja lapsia. Tutkimuksessa ei havaittu eroa aikuisten ja lasten välillä täydellisen remissio-osuuden, 5 v relapsiosuuden, tapahtumattoman elossaolon eikä kokonaiselossaolon osalta. Sen sijaan elossaololuvut olivat merkitsevästi parempia lapsilla, kun tulokset oli korjattu valkosolumäärien ja mikrogranulaarisen M3-APL-variantin ilmaantuvuuden mukaan.

Mitä toksisuuteen tulee, lapsilla ja nuorilla on havaittu enemmän pseudotumor cerebriä kuin aikuisilla. Ilmaantuvuus pienenee tretinoiiniannoksen pienemisen mukaan.

Tretinoiinin käytöstä yhdessä arseenitrioksidin kanssa pediatrisilla potilailla on vain rajallisesti tietoa.

### *Iäkkäät potilaat*

APL:ää todetaan harvemmin iäkkäillä potilailla (yli 60-vuotiailla). Iäkkäät potilaat vaikuttavat vastaavan hoitoon vähintään yhtä hyvin kuin nuoremmatkin, mutta vasteprosentit ja elossaololuvut ovat tässä ikäryhmässä pienemmät, sillä heillä varhaisten kuolemantapausten ja remission aikana ilmenneiden kuolemantapausten ilmaantuvuus on suurempi käytettäessä tavanomaista tretinoiini- ja kemoterapiahoitoa. Varhaisten kuolemantapausten suurempi osuus tässä kohortissa johtuu useammista liitännäissairauksista nuorempiin potilaisiin verrattuna.

Tretinoiinin käytöstä yhdessä arseenitrioksidin kanssa iäkkäillä potilailla on vain rajallisesti tietoa.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

Tretinoiini on A-vitamiinin endogeeninen metaboliitti, ja sitä esiintyy luonnostaan plasmassa.

### Imeytyminen

Oraalisen annon jälkeen tretinoiini imeytyy ruoansulatuskanavassa, ja huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä kolmessa tunnissa.

Tretinoiinin pitoisuudet plasmassa vaihtelevat suuresti eri potilailla sekä yksittäisellä potilaallakin.

### Jakautuminen

Sitoutuminen plasman proteiineihin on runsasta. Huippupitoisuuksien saavuttamisen jälkeen pitoisuudet plasmassa laskevat eliminaation puoliintumisajan ollessa keskimäärin 0,7 tuntia. Pitoisuudet plasmassa palaavat 40 mg:n kerta-annoksen jälkeen endogeeniselle tasolle 7-12 tunnissa. Toistuvassa lääkityksessä ei ole havaittu kumulaatiota eikä kertymistä kudoksiin.

### Biotransformaatio

Toistuvassa lääkityksessä pitoisuudet plasmassa saattavat pienentyä huomattavasti. Tämä saattaa johtua P450-entsyymien induktiosta, joka lisää puhdistumaa ja vähentää oraalisen annoksen biologista hyötyosuutta.

Tretinoiini metaboloituu sekä CYP3A4- että CYP26A1-välitteisesti. CYP26A1-entsyymiä estävät yhdisteet kuten ketokonatsoli saattavat suurentaa altistusta tretinoiinille. Kyseisen entsyymien suhteesta tretinoiinin kokonaismetaboliaan puuttuu vielä kliinistä näyttöä.

## Eliminaatio

Oksidaation ja glukuronidaation kautta muodostuneet metaboliitit eliminoituvat pääasiassa (60 %) munuaisteitse; 30 % erittyy ulosteeseen. Tretinoiini (all-*trans*-tretinoiinihappo) isomerisoituu 13-*cis*-tretinoiinihapoksi ja hapettuu 4-okso-metaboliiteiksi. Näiden metaboliittien puoliintumisaika on pidempi kuin tretinoiinin, ja kertymistä voi tapahtua jossakin määrin.

## Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Tarvetta annostuksen muutokseen munuaisten ja maksan vajaatoiminnassa ei ole tutkittu. Annosta on laskettava varotoimenpiteenä tasolle 25 mg/m<sup>2</sup>/vrk (ks. kohta 4.2).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Tretinoiinin oraalinen anto eläimille osoitti, että aineella on hyvin vähäinen akuutti toksisuus kaikilla tutkituilla lajeilla.

Eläinkokeissa on osoitettu, että oralisesti annetun tretinoiinin akuutti toksisuus on vähäinen kaikilla tutkituilla lajeilla. Pitkäaikaisen altistumisen jälkeen rotilla esiintyi luumatriksin dissoluutiota, joka oli annoksesta ja ajasta riippuvaa, sekä erytrosyyttien vähenemistä ja toksisia muutoksia munuaisissa ja kiveksissä.

Koirilla havaittiin lähinnä spermatogeneesiin kohdistuvia häiriöitä ja luuytimen hyperplasiaa.

Tretinoiinin päämetaboliitit (4-okso-tretinoiini, isotretinoiini ja 4-okso-isotretinoiini) ovat vähemmän aktiivisia kuin tretinoiini, ts. niiden vaikutus ihmisen leukemiasolujen (HL-60) erilaistumiseen on vähäisempi.

Subkroonista ja kroonista toksisuutta rotilla tutkittaessa osoittautui, että oraalinen vaikuttamaton annos oli 1 mg/kg/vrk tai sen alle; koirilla annokseen 30 mg/kg/vrk liittyi toksisia vaikutuksia, kuten painonlaskua sekä muutoksia ihossa ja kiveksissä.

Lisääntymiskokeet eläimillä ovat osoittaneet tretinoiinin olevan teratogeeninen.

Mutageenisuuteen viittaavaa ei ole havaittu.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kapselin sisältö:

Keltavaha  
Hydrattu soijaöljy  
Osittain hydrattu soijaöljy  
Soijaöljy

#### Kapselikuori:

Liivate  
Glyseroli (E 422)  
Karion 83: sorbitoli, mannitoli, tärkkelys (maissi)  
Titaanidioksidi (E 171)  
Keltainen rautaoksidi (E 172)  
Punainen rautaoksidi (E 172)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Pidä purkki ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

Meripihkanvärisessä lasipurkissa 100 kapselia.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttö ja käsittely: Ei erityisvaatimuksia.

Hävittäminen: Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

12360

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.1.1997

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.12.2006 (EU uudistamispäivämäärä 29.8.2006)

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10.07.2023

## **PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vesanoid 10 mg mjuka kapslar

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Aktiv substans:

En mjuk kapsel innehåller 10 mg tretinoin (all-*trans*-retinoinsyra, ATRA).

Hjälpämne med känd effekt:

En mjuk kapsel innehåller 107,92 mg sojaolja.

En mjuk kapsel innehåller 1,93–2,94 mg sorbitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, mjuk.

Oval, tvåfärgad (orangegul/rödbrun) kapsel.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Vesanoid (tretinoin) är i kombination med arseniktrioxid eller kemoterapi avsett för behandling av akut promyelocytleukemi (APL) hos patienter vars sjukdom är nydiagnostiserad, recidiverad eller refraktär mot kemoterapi (se avsnitt 4.2 och 5.1).

#### Behandlingsregimer

Det är känt att tretinoin i kombination med kemoterapi eller arseniktrioxid är effektivt och inducerar hematologisk remission hos de flesta patienter med genetiskt bekräftad APL, d.v.s. patienter med konstaterad t(15;17) enligt karyotypning eller FISH, eller fusionsgenen PML-RARA i blastceller påvisad med PCR. Genetiskt bekräftad diagnos är således obligatorisk. Kombinationsbehandling med arseniktrioxid har visats vara ett effektivt behandlingsalternativ för patienter med nydiagnostiserad APL med låg till intermediär risk. Eftersom APL kännetecknas av hög risk för tidig hemorragisk död, föreskriver gällande rekommendationer att tidig behandling med tretinoin snarast möjligt ska sättas in enbart på morfologisk misstanke.

Vid val av behandlingsstrategi ska hänsyn tas till recidivriskerna som är indikerad av antalet leukocyter och trombocyter (Sanz-poäng) före behandling enligt följande: hög risk (leukocyter  $> 10 \times 10^9/l$ ), intermediär risk (leukocyter  $\leq 10 \times 10^9/l$ , trombocyter  $\leq 40 \times 10^9/l$ ) och låg risk (leukocyter  $\leq 10 \times 10^9/l$ , trombocyter  $> 40 \times 10^9/l$ ).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Rekommenderad daglig totaldos till vuxna och äldre APL-patienter för alla behandlingsfaser är 45 mg/m<sup>2</sup> kroppsyta fördelad på två lika stora, peroralt administrerade doser. Detta är cirka 8 kapslar dagligen per patient (en kapsel innehåller 10 mg tretinoin).

### *Pediatrik population*

Det finns begränsad information om säkerhet och effekt för användning av tretinoin hos barn. Samma behandlingsregim som för vuxna kan användas för barn. Optimal pediatrik dos av tretinoin har ännu inte fastställts. För att minska tretinoinrelaterad toxicitet kan den dagliga dosen till barn sänkas till 25 mg/m<sup>2</sup>. En dosminskning ska särskilt övervägas för barn med symtom på toxicitet, t.ex. svårbehandlad huvudvärk.

### *Högriskpatienter*

Ett behandlingsalternativ för patienter med hög recidivrisk enligt Sanz-poängen (se avsnitt 4.1) är induktion med en trippelkombination av tretinoin, arseniktrioxid och kemoterapi (antracykliner) följt av konsolidering med tretinoin och arseniktrioxid.

### *Patienter med hyperleukocytos*

För patienter med hyperleukocytos (se avsnitt 4.4) kan ytterligare kemoterapi ges alldeles i början av induktionsbehandlingen.

### *Patienter med nedsatt lever- och/eller njurfunktion*

Det finns begränsad information om användning av tretinoin hos patienter med nedsatt lever- och/eller njurfunktion. Dosen ska därför sänkas till 25 mg/m<sup>2</sup> som en försiktighetsåtgärd.

### *Uppskjuten, modifierad och återinsatt dos*

Vid allvarligt differentieringssyndrom (se avsnitt 4.4) ska tillfälligt uppehåll i behandlingen med tretinoin övervägas. Behandlingen med tretinoin kan behöva pausas under den initiala symtomatiska perioden, men kan återupptas när symptomen avklarar.

Vid intrakranell hypertoni/pseudotumor cerebri (se avsnitt 4.4) rekommenderas att tretinoin dosen sänks.

### Administreringsätt

Kapslarna ska sväljas hela med vatten. De får inte tuggas. Kapslarna ska helst tas i samband med måltid eller strax efter måltid.

Induktionsbehandling ska fortgå till dess att komplett remission har uppnåtts eller i högst 90 dagar.

När induktionsbehandlingen har slutförts ska konsolideringsbehandling initieras med kombinationen tretinoin/arseniktrioxid eller med tretinoin/antracyklinbaserad kemoterapi. Den rekommenderade dosen tretinoin under konsolideringsbehandlingen är den samma som för induktionsbehandlingen, d.v.s. 45 mg/m<sup>2</sup> kroppsytan delad i två lika stora doser som administreras peroralt. Flera behandlingscykler med tretinoin ska ges under konsolideringsbehandlingen. Enligt gällande riktlinjer ska behandling med tretinoin pausas efter uppnådd remission och under konsolideringscyklerna.

Om underhållsbehandling ges, ska tretinoin användas i samma dos som vid induktions- och konsolideringsbehandling. Underhållsbehandlingsregimen ska inkludera tretinoinfria intervaller ("pulsbehandling"), precis som vid konsolideringsbehandling.

Eftersom klinisk praxis kan variera inom EU eller mellan nationella kliniker, ska hänsyn tas till nationella/lokala riktlinjer/protokoll.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot tretinoin, andra retinoider, soja, jordnötter eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.



Tretinoin är teratogent. Det är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.6).  
Kombination med vitamin A, tetracykliner, retinoider (se avsnitt 4.5).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Tretinoin ska endast administreras till APL-patienter under strikt överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling av hematologiska/onkologiska sjukdomar.

Lämplig understödjande vård för APL-patienter, t.ex. blödningsprofylax och snabbt insatt behandling av infektioner, ska ges under behandlingen med tretinoin. Patientens hematologiska parametrar, koagulationsprofil, leverfunktion samt triglycerid- och kolesterolvärden ska regelbundet kontrolleras.

Understödjande åtgärder för att motverka APL-associerad koagulopati inkluderar administrering av trombocyttransfusion och färskfryst plasma eller fibrinogen för att hålla trombocyttallet  $> 30\text{--}50 \times 10^9/l$  och fibrinogennivån  $> 100\text{--}150$  mg/dl. Dessa värden ska kontrolleras dagligen och understödjande vård ska fortgå under hela induktionsfasen till dess att kliniska och laboratoriemässiga tecken på koagulopati har försvunnit.

##### Differentieringssyndrom (tidigare känt som retinoinsyrasyndrom)

Under kliniska prövningar har hyperleukocytos observerats ofta, ibland i samband med ”differentieringssyndromet” (DS). DS har rapporterats hos många APL-patienter som behandlats med tretinoin (ca 26 % i vissa kliniska prövningar) eller i samband med arseniktrioxid och kan vara dödligt.

DS kännetecknas av feber, dyspné, akut andnöd, lunginfiltrat, hypotoni, pleura- och perikardutgjutning, perifert ödem och viktökning och kan progrediera till lung-, lever-, njur- och flerorgansvikt. Fullt utvecklat DS är ett livshotande tillstånd. Tidig upptäckt och behandling av DS är därför av största vikt. DS är ofta kopplat till hyperleukocytos (se ”Hyperleukocytos”).

Ökat kroppsmasseindex har identifierats som en predikterande faktor för differentieringssyndrom. Patienter med ökat kroppsmasseindex ska därför övervakas noga under behandlingen, särskilt avseende andningsfunktion, diures och kreatininnivåer.

Behandling med dexametason (10 mg intravenöst med 12 timmars mellanrum under minst 3 dagar eller tills symtomen avklingar) måste sättas in omedelbart hos patienter med tidiga kliniska tecken på syndromet.

Vid allvarligt differentieringssyndrom ska tillfälligt avbrott i behandlingen med tretinoin övervägas.

##### Hyperleukocytos

Patienter med hyperleukocytos ska behandlas med full dos av antracyklinbaserad kemoterapi. Omedelbar behandling av patienter med ett leukocyttal  $\geq 5 \times 10^9/l$  vid diagnostidpunkten eller när som helst under behandlingen rekommenderas.

Användning av hydroxyurea bör övervägas för behandling av leukocytos hos patienter som får kombinationsbehandling med tretinoin med arseniktrioxid för att hålla leukocyttallet  $< 10\,000$ /mikrol.

##### Pseudotumor cerebri

Tretinoin kan orsaka intrakraniell hypertoni (pseudotumor cerebri). Pseudotumor cerebri är en benign intrakraniell tryckökning med cerebralt ödem och frånvaro av tumör som kliniskt kännetecknas av huvudvärk, papillödem, diplopi och eventuellt förändrad medvetandegrad.

Samtidig användning av andra substanser som man vet orsakar intrakraniell tryckökning/pseudotumor cerebri kan öka risken för detta tillstånd (se avsnitt 4.5).

Vid intrakraniell hypertoni/pseudotumor cerebri rekommenderas sänkning av tretinoindosen utöver administrering av diuretika (acetazolamid), kortikosteroider och/eller analgetika.

### Pediatrik population

Incidensen av pseudotumor cerebri (se avsnitt 4.8) är högre hos pediatrika patienter än hos vuxna. Data från kliniska prövningar visar att incidensen av pseudotumor cerebri minskar vid användning av lägre tretinoindoser, utan att behandlingsresultaten försämras. En dosminskning till 25 mg/m<sup>2</sup> ska därför övervägas för barn med toxicitetssymtom, såsom svårbehandlad huvudvärk (se avsnitt 4.2).

### QTc-förlängning

QTc-förlängning har observerats i samband med kombinationsbehandling med tretinoin och arseniktrioxid. Detta kan leda till livshotande torsade de pointes-arytmier. EKG-övervakning rekommenderas före och under behandlingen för hantering av QTc-förlängning, särskilt för patienter med riskfaktorer.

### Levertoxicitet

Levertoxiciteten ökar vid behandling med tretinoin i kombination med arseniktrioxid. Levertoxicitet har främst förekommit under den första behandlingsfasen (induktionsbehandlingen) och kännetecknas främst av en förhöjning av transaminaser. Observerad leverskada är reversibel genom avbrott av administration av arseniktrioxid och/eller tretinoin i behandlingen.

### Psykiska störningar

Depression, förvärrad depression, ångest och förändringar av stämningsläget har rapporterats hos patienter som behandlas med systemiska retinoider, inklusive tretinoin. Särskild försiktighet ska iaktas för patienter med depression i anamnesen. Patienterna ska övervakas med avseende på tecken på depression och vid behov remitteras för lämplig behandling. Kännedom om detta hos familj och vänner kan bidra till upptäckt av försämrad psykisk hälsa.

### Övrigt

Fall av Sweets syndrom eller akut febril neutrofil dermatos har svarat dramatiskt på behandling med kortikosteroider.

Under den första behandlingsmånaden föreligger risk för trombos (både venös och arteriell) som kan påverka alla organsystem (se avsnitt 4.8). Försiktighet ska därför iaktas om patienter behandlas med tretinoin i kombination med antifibrinolytiska medel, såsom tranexamsyra, aminokapronsyra eller aprotinin (se avsnitt 4.5).

Kalciumnivåerna i serum ska kontrolleras eftersom hyperkalcemi kan förekomma under behandlingen med tretinoin.

### Rådgivning för fertila kvinnor (se avsnitt 4.6)

Tretinoin tillhör retinoiderna och teratogena effekter har iakttagits hos människa som exponerats för retinoidläkemedel. Behandling med tretinoin ska därför endast sättas in hos fertila kvinnor som är informerade om riskerna med tretinoinbehandling i samband med graviditet. Patienten måste använda en tillförlitlig preventivmetod och graviditetstester måste göras före behandling och med månatliga intervall under behandling.

Preventivmedel med lågdos gestagen (s.k. minipiller) är inte en tillförlitlig preventivmetod under behandling med tretinoin (se avsnitt 4.6).

### Sorbitol

Detta läkemedel innehåller 1,93–2,94 mg sorbitol per mjuk kapsel.

### Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per mjuk kapsel, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kontraindicerade kombinationer (se även avsnitt 4.3)

- + Andra retinoider: risk för symtom som tyder på hypervitaminos A.
- + Vitamin A: risk för symtom som tyder på hypervitaminos A vid dagliga doser över 10 000 IE.
- + Tetracykliner: risk för intrakraniell hypertoni (pseudotumor cerebri).

Effekten av mat på tretinoins biotillgänglighet har inte beskrivits. Eftersom man vet att biotillgängligheten för retinoider ökar i närvaro av mat, rekommenderas att Vesanoid administreras med måltid eller strax därefter.

Eftersom tretinoin metaboliseras via det hepatiska P450-systemet, kan farmakokinetiska parametrar förändras vid samtidig behandling med läkemedel som inducerar eller hämmar detta system. Läkemedel som inducerar det hepatiska P450-enzymsystemet är rifampicin, glukokortikoider, fenobarbital och pentobarbital. Läkemedel som hämmar det hepatiska P450-enzymsystemet är ketokonazol, cimetidin, erytromycin, verapamil, diltiazem och ciklosporin. Ökad tretinointoxicitet (t.ex. pseudotumor cerebri, hyperkalcemi) rapporterades när azolantimykotika (t.ex. flukonazol, vorikonazol, posakonazol) administrerades. Detta förefaller vara följden av en farmakokinetisk interaktion som främst involverar CYP3A4. Samtidig användning med andra starka CYP3A4-hämmare (proteashämmare eller makrolider, t.ex. klaritromycin) kan också orsaka tretinointoxicitet. Sänkning av tretinoin-dosen ska övervägas vid behov.

Sällsynta fall av dödliga trombotiska komplikationer har rapporterats hos patienter som behandlats samtidigt med tretinoin och antifibrinolytiska medel som tranexamsyra, aminokapronsyra och aprotinin (se avsnitt 4.4). Försiktighet ska därför iakttas vid administrering av tretinoin samtidigt med dessa medel.

Det finns inga data om en möjlig farmakokinetisk interaktion mellan tretinoin och daunorubicin, idarubicin eller cytarabin.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Alla nedan listade åtgärder ska övervägas med hänsyn till sjukdomens svårighetsgrad och behandlingsbehovet.

##### Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data för människa.

##### Preventivmedel för kvinnor och rådgivning för kvinnliga patienter

Behandling med tretinoin ska endast påbörjas hos kvinnliga patienter i en ålder där de kan bli gravida om följande villkor är uppfyllda:

- Patienten har informerats av läkaren om riskerna i samband med graviditet under behandling med tretinoin och i en månad efter avslutad behandling.
- Patienten är villig att använda de obligatoriska preventivmetoderna. Det är absolut essentiellt att fertila kvinnor som genomgår behandling med tretinoin använder en tillförlitlig preventivmetod utan avbrott under behandlingen och i en månad efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4).
- Graviditetstester måste utföras månatligen under behandlingen.

##### Graviditet

Tretinoin är teratogent (se avsnitt 4.3 och 5.3). Tretinoin tillhör retinoiderna och teratogena effekter har iakttagits hos människa som exponerats för retinoidläkemedel.

Det finns begränsad mängd data från användning av tretinoin i gravida kvinnor, men risken för allvarliga fostermissbildningar är hög, särskilt om tretinoin ges under första trimestern.

Vesanoid får inte användas under graviditet, särskilt inte under första trimestern, eller av fertila

kvinnor som inte använder preventivmedel, om inte kvinnans kliniska tillstånd (svårighetsgraden av patientens tillstånd, behandlingens brådskan) kräver behandling med tretinoin.

Om Vesanoid administreras under tidig graviditet måste patienten varnas för den teratogena risken med Vesanoid och om risken för allvarliga fostermisbildningar.

#### Amning

Amning ska avbrytas om behandling med tretinoin sätts in (se avsnitt 4.3).

### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vesanoid har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, i synnerhet om patienten drabbas av yrsel eller svår huvudvärk.

### 4.8 Biverkningar

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Vid rekommenderade dagliga doser av tretinoin överensstämmer de vanligaste biverkningarna med symtomen och tecknen på hypervitaminos A-syndrom (liksom för andra retinoider).

#### Tabell över biverkningar

Biverkningarna listade i tabellen nedan har rapporterats i pivotala kliniska studier och efter godkännandet för försäljning.

Biverkningarna redovisas enligt MedDRA:s klassificering av organsystem och frekvens (mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )). Biverkningar som har rapporterats efter godkännandet för försäljning är också inkluderade i tabellen under "ingen känd frekvens" (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkning/biverkningar
Infektioner och infestationer	Ingen känd frekvens	Nekrotiserande fasciit
Blodet och lymfsystemet	Ingen känd frekvens	Trombocytos, leukocytos, basofili (med eller utan symtomatisk hyperhistaminemi)
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Minskad aptit
	Ingen känd frekvens	Hyperkalcemi
Psykiska störningar	Mycket vanliga	Förvirring, ångest, depression, insomni
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk, intrakraniell tryckökning, pseudotumor cerebri, yrsel, parestesi
	Ingen känd frekvens	Cerebrovaskulär sjukdom
Ögon	Mycket vanliga	Synstörningar, konjunktival sjukdom
Öron och balansorgan	Mycket vanliga	Hörselstörningar
Hjärtat	Mycket vanliga	Arytmier
	Ingen känd frekvens	Hjärtinfarkt, myokardit, perikardit
Blodkärl	Mycket vanliga	Rodnad
	Ingen känd frekvens	Arteriell trombos, venös trombos i olika kroppsdelar (t.ex. cerebrovaskulär sjukdom, hjärtinfarkt, njurinfarkt), vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Andningssvikt, nästorrhet, astma

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkning/biverkningar</b>
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Muntorrhet, illamående, kräkningar, buksmärta, diarré, förstoppning, pankreatit, keilit
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Erytem, hudutslag, klåda, alopeci, hyperhidros
	Ingen känd frekvens	Erythema nodosum, akut febril neutrofil dermatos (Sweets syndrom)
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Mycket vanliga	Skelettsmärta
	Ingen känd frekvens	Myosit
Njurar och urinvägar	Ingen känd frekvens	Njurinfarkt
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ingen känd frekvens	Genitalsår
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Bröstsmärta, frossa, sjukdomskänsla
Undersökningar	Mycket vanliga	Förhöjda triglycerid-, kreatinin- och kolesterolnivåer och transaminaser i blodet
	Ingen känd frekvens	Förhöjd histaminnivå

Beslutet av avbryta eller fortsätta behandling ska baseras på en utvärdering av behandlingens nytta kontra biverkningarnas svårighetsgrad.

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

Differentieringssyndrom (tidigare retinoinsyrasyndrom) kan vara ett dödligt tillstånd som kännetecknas av feber, dyspné, akut andnöd, lunginfiltrat, pleura- och perikardutgjutning, hypotoni, ödem, viktökning, lever-, njur- och flerorgansvikt. Differentieringssyndrom är ofta associerat med hyperleukocytos. Förebyggande och behandling av differentieringssyndrom, se avsnitt 4.4.

Leukocytos/hyperleukocytos är vanliga biverkningar vid tretinoinbehandling för APL och kan åtföljas av differentieringssyndrom. De flesta fall av leukocytos/hyperleukocytos är dock inte associerade med differentieringssyndrom.

I kliniska prövningar har högre frekvenser av hyperleukocytos, QTc-förlängning och levertoxicitet observerats vid kombinationsbehandling med tretinoin i kombination med arseniktrioxid än vid kombinationsbehandling med tretinoin i kombination med kemoterapi. Levertoxicitet förekom främst under den första behandlingsfasen (induktionsfasen) och karakteriseras främst av förhöjda transaminaser. Kännetecknen, prevention och behandling av hyperleukocytos, QTc-förlängning och levertoxicitet, se avsnitt 4.4.

Teratogenicitet: se avsnitt 4.6.

#### Pediatrisk population

Det finns begränsad information om användning av tretinoin hos barn. Det har kommit några rapporter om ökad toxicitet hos pediatrika patienter, särskilt ökad förekomst av pseudotumor cerebri (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

I händelse av överdosering av tretinoin kan reversibla tecken på hypervitaminos A (huvudvärk, illamående, kräkningar, mukokutana symtom) förekomma.

Rekommenderad dos vid akut promyelocyt leukemi är en fjärdedel av den högsta tolererade dosen för patienter med solida tumörer (högsta dos: 195 mg/m<sup>2</sup>/dag) och lägre än den högsta tolererade dosen hos barn (60 mg/m<sup>2</sup>/dag).

Det finns ingen specifik behandling vid överdosering. Det är dock viktigt att patienten behandlas på en enhet specialiserad på hematologi.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, Retinoider för cancerbehandling, ATC-kod: L01XF01

Tretinoin är en naturlig metabolit av retinol och tillhör klassen retinoider, som är naturliga eller syntetiska analoger av retinol.

#### Verkningsmekanism

Enligt FAB-(French-American-British)-klassifikationen av hematologisk sjukdom klassificeras promyelocyt leukemi (APL) som en M3- och M3v-form av akut myeloisk leukemi (AML).

Tretinoins verkningsmekanism vid APL är inte helt klarlagd, men kan vara kopplad till specifik bindning av tretinoin till en nukleär retinoinsyrareceptor (RAR) med tanke på att den nukleära retinoinsyrareceptorn alfa (RARA) är förändrad hos APL-patienter genom fusion med proteinet PML. Farmakologiska doser av tretinoin inducerar proteolytisk nedbrytning av det chimära PML/RARA-proteinet som kännetecknar APL. Transkriptomanalyser tyder på att tretinoin kan avlägsna PML/RARA-genen från promotorer och därigenom återställa vildtyp-RARA:s funktion och frigöra det från differentieringsblocket.

#### Farmakodynamisk effekt

*In vitro*-studier har visat att tretinoin inducerar differentiering och hämmar cellproliferation i transformerade hemopoetiska cellinjer, inklusive humana cellinjer med myeloisk leukemi.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Hos patienter med akut promyelocyt leukemi (APL) hämmar tretinoin i kombination med cytotoxisk kemoterapi eller arseniktrioxid proliferation och inducerar differentieringen av promyelocytblaster. Med sådan kombinationsbehandling kan höga frekvensen av komplett remission och låga recidivfrekvenser uppnås.

### *Tretinoin i kombination med cytotoxisk kemoterapi*

Tretinoin i kombination med antracyklinbaserade kemoterapier har undersökts i olika kliniska prövningar på barn, vuxna och äldre APL-patienter. En av de internationellt etablerade och accepterade behandlingsregimerna är AIDA2000. I denna regim gavs nydiagnostiserade patienter induktionsbehandling med 45 mg/m<sup>2</sup>/dag tretinoin till komplett remission, i högst 45 dagar. Därefter gavs 3 cykler av konsolideringsbehandling i 15 dagar med lika stor dos i varje cykel.

Underhållsbehandling med tretinoin gavs var tredje månad i 15 dagar under 2 år. Baserat på recidivrisken fick patienterna olika kemoterapiregimer. Med denna behandling uppnåddes en 6-årsöverlevnad på 87,4 % och en 6-års sjukdomsfri överlevnad på 85,6 %. Dessa data ligger i linje med andra större kliniska prövningar (LPA99 och LPA2005, APL2000, AMLCG2009) med frekvenser av komplett remission på  $\geq 90$  %, total överlevnad på 82–94 % och sjukdomsfri överlevnad på 82–90 %.

### *Tretinoin i kombination med arseniktrioxid*

Tretinoin i kombination med arseniktrioxid undersöktes i den kliniska prövningen APL0406. I denna prospektiva, randomiserade, öppna, ekvivalens- och multicenterprövning i fas III randomiserades 276 nydiagnostiserade patienter (vuxna mellan 18 och 71 år) med icke-högrisk-APL till att få tretinoin/arseniktrioxid (ATO) eller tretinoin/kemoterapi. Kompletta remission uppnåddes hos 100 % i armen som fick tretinoin/arseniktrioxid och hos 97 % i armen som fick tretinoin/kemoterapi. Efter en medianuppföljningstid på 40,6 månader var händelsefri överlevnad, kumulativ recidivincidens och total överlevnad månad 50 för patienter i tretinoin/arseniktrioxidarmen 97,3 %, 1,9 % respektive 99,2 % och i tretinoin/kemoterapiarmen 80 %, 13,9 % respektive 92,6 % ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,0013$  respektive  $p = 0,0073$ ). Vad gäller säkerhetsprofilen för behandlingsregimen utgjordes biverkningarna hos patienterna som fick tretinoin/arseniktrioxid främst av frekvent ökning av leverenzymerna hos patienterna som fick tretinoin/arseniktrioxid främst av frekvent ökning av leverenzymerna, QTc-förlängning och hyperleukocytos. Hos nästan alla patienter var denna toxicitet reversibel och hanterbar med tillfälliga behandlingsavbrott och dosjusteringar enligt per protokoll-rekommendationer, däribland tillägg av hydroxyurea.

### Särskilda patientgrupper

#### *Pediatrik population*

Hos barn ger kombinationsbehandlingen tretinoin/kemoterapi ungefär samma resultat som hos vuxna. I exempelvis APL93-prövningen på 576 patienter varav 31 nydiagnostiserade barn (5 %) jämfördes data för vuxna och barn och ingen skillnad sågs med avseende på frekvensen av komplett remission, 5-års recidivfrekvens, händelsefri överlevnad och total överlevnad, men signifikant bättre överlevnad sågs hos barn efter justering baserad på antalet vita blodkroppar och incidensen av den mikrogranulära M3-varianten av APL.

Vad gäller toxicitet jämfört med vuxna har en högre frekvens av pseudotumor cerebri observerats hos barn och ungdomar. Incidensen sjönk vid användning av lägre dos tretinoin.

Det finns endast begränsade data om användning av tretinoin i kombination med arseniktrioxid i den pediatrika populationen.

#### *Äldre befolkning*

APL diagnostiseras mer sällan hos äldre patienter (över 60 år). Äldre patienter förefaller svara minst lika bra på behandlingen som yngre patienter, men svarsfrekvensen och överlevnaden i denna åldersgrupp är lägre på grund av en högre incidens av förtida död och dödsfall i remission vid användning av konventionell behandling med tretinoin och kemoterapi. Den högre frekvensen av förtida död i denna kohort beror på högre frekvens av samsjuklighet jämfört med yngre patienter.

Det finns endast begränsade data om användning av tretinoin i kombination med arseniktrioxid i den äldre populationen.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Tretinoin är en endogen metabolit av vitamin A och finns normalt i plasma.

### Absorption

Efter peroral administrering absorberas tretinoin i magtarmkanalen och maximala plasmakoncentrationer hos friska frivilliga uppnås efter 3 timmar.

Den inter- och intraindividuell variationen i plasmanivåerna av tretinoin är stor.

### Distribution

Tretinoin binds i hög grad till plasmaproteiner. Efter att maximala nivåer uppnåtts sjunker plasmakoncentrationen med en genomsnittlig elimineringshalveringstid på 0,7 timmar. Plasmakoncentrationen återgår till endogen nivå 7–12 timmar efter en enkeldos på 40 mg. Ingen ackumulering ses efter upprepade doser och tretinoin hålls inte kvar i kroppsvävnader.

### Metabolism

Under upprepade administrering kan en påtaglig minskning av plasmakoncentrationen förekomma. Detta kan bero på induktion av cytokrom P450-enzym som ökar clearance och minskar biotillgängligheten efter perorala doser.

Tretinoin metaboliseras via CYP3A4 och CYP26A1. Substanser som hämmar CYP26A1-enzym, t.ex. ketokonazol, kan leda till ökad tretinoinexponering. Det finns ännu ingen klinisk evidens om detta enzyms relativa bidrag till den totala metabolismen av tretinoin.

### Eliminering

Metaboliter som bildats genom oxidation och glukuronidering elimineras huvudsakligen (60 %) via njurarna; 30 % utsöndras i feces. Tretinoin (all-*trans*-retinoinsyra) isomeriseras till 13-*cis*-retinoinsyra och oxideras till 4-oxo-metaboliter. Dessa metaboliter har längre halveringstid än tretinoin och kan ackumuleras i viss grad.

### Nedsatt njur- och leverfunktion

Behovet av dosjustering hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte undersökts. Som en försiktighetsåtgärd bör dosen sänkas till 25 mg/m<sup>2</sup>/dag (se avsnitt 4.2).

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Peroral administrering av tretinoin till djur visar att substansen har mycket låg akut toxicitet i alla undersökta arter.

Djurförsök visade att akut toxicitet av peroralt administrerat tretinoin är mycket låg i alla undersökta arter. Efter en långvarig exponering uppvisade råttor dos- och tidsberoende upplösning av benmatrix, minskat antal erythrocyter och toxiska förändringar i njurar och testiklar.

Hundar uppvisade främst störning av spermatogenesisen och benmärgshyperplasi.

Tretinoins huvudmetaboliter (4-oxo-tretinoin, isotretinoin och 4-oxo-isotretinoin) är mindre aktiva än tretinoin, d.v.s. deras påverkan på differentiering av humana leukemiceller (HL-60) är mindre.

Subkroniska och kroniska toxicitetsstudier visade att peroral dos utan effekt hos råttor är 1 mg/kg/dag eller lägre. Hos hund var 30 mg/kg/dag associerat med toxiska effekter, såsom viktnedgång och förändringar i hud och testiklar.



Reproduktionsstudier på djur har visat att tretinoin är teratogent.

Ingen evidens för mutagenicitet har framkommit.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapselinnehåll:

Gult vax

Hydrogenerad sojaolja

Partiellt hydrogenerad sojaolja

Sojaolja

#### Kapselskal:

Gelatin

Glycerol (E 422)

Karion 83: sorbitol, mannitol, stärkelse (majs)

Titandioxid (E 171)

Gul järnoxid (E 172)

Röd järnoxid (E 172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvara burken tätt försluten. Fuktkänsligt.

Förvara burken i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Bärnstensfärgad glasburk med 100 kapslar.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Användning och hantering: Inga särskilda anvisningar.

Destruktion: Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Tyskland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

12360

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 27.1.1997

Datum för den senaste förnyelsen: 21.12.2006 (EU-förnyelsedatum 29.8.2006)

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

10.07.2023