

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, 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-analysillä todettu t(15;17)-muutos tai PCR-tutkimuksella todettu PML/RARa-fuusiogeeni 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 varhainen 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 10⁹/l), keskisuuri riski (leukosyytit ≤ 10 x 10⁹/l, trombosyytit ≤ 40 x 10⁹/l) ja pieni riski (leukosyytit ≤ 10 x 10⁹/l, trombosyytit > 40 x 10⁹/l).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun päivittäinen kokonaisannos on kaikissa hoitovaiheissa 45 mg/m² 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/m². 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 toiminnanvajaauksessa tretinoiinin käytöstä on niukasti tietoa. Tästä syystä annosta lasketaan 25 mg:aan/m² 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/m² annosta 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. Jos tretinoiinia käytetään ylläpito- ja hoito-ohjelmaan on sisällyttävä lääkkeettömiä 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, 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 infektioiden 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/retinoiinihapposyndrooma

Kliinisissä tutkimuksissa on usein todettu hyperleukosytoosia, johon on joskus liittynyt retinoiinihapposyndroomaa (RAS). Sitä on ilmoitettu monilla tretinoiinihoitoa saaneilla APL-potilailla (noin 26 %:lla joissakin kliinisissä tutkimuksissa) tai arseenitriksidihoidon yhteydessä, ja se voi johtaa kuolemaan. RAS määritellään nyt paremmin termillä erilaistumisoireyhtymä.

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 on siis äärimmäisen tärkeää. Retinoiinihappo-oireyhtymään 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 arseenitriksidin 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 tyyppiä 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 pediatrisilla 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/m², jos lapsella on toksisuusoireita kuten vaikeahoitoista päänsärkyä (ks. kohta 4.2).

QTc-ajan piteneminen

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

QTc-ajan pitenemisen hoidossa suositellaan EKG-seurantaa 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 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 Vesanoidia 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 tretinoinihoidon aikana (ks. kohta 4.6).

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

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-aiheet yhdistelmät (ks. myös kohta 4.3)

+ Muut retinoidit: A-vitamiinosisin viittaavien oireiden riski.

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

+ Tetrasykliinit: aivopaineen suurenemisen (pseudotumor cerebri) riski.

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

Tretinoini 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. Tretinoinin 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-entsyymin kautta. Samanaikainen käyttö muiden vahvojen CYP3A4:n estäjien kanssa (proteaasin estäjät tai makrolidit, esim. klaritromysiini) saattaa myös aiheuttaa tretinoiniin liittyvää toksisuutta. Tretinoiniannoksen pienentämistä on harkittava tarvittaessa.

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

Tretinoinin 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 tretinoinihoito vain, jos jokainen seuraavista ehdoista täyttyy:

- Lääkäri kertoo potilaalle riskeistä, jotka liittyvät raskauteen tretinoinihoidon 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 tretinoinihoitoa, käyttävät luotettavaa ehkäisymenetelmää keskeytyksettä hoidon ajan ja vielä yhden kuukauden ajan tretinoinihoidon 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 Vesanoid-valmistetta käytetään raskauden alkuvaiheessa, potilasta on varoitettava Vesanoid-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 koneiden käyttökykyyn

Vesanoidilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Tämä koskee erityisesti potilaita, joilla on huimausta tai vaikeaa päänsärkyä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tretinoiinin suositelluilla vuorokausiannoksilla tavallisimmat haittavaikutukset vastaavat hypervitamiinosis 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 arviointiin).

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus/haittavaikutukset
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
Psyykkiset 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
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 häiriöt	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

Eri-aiemmissa oireyhtymä (aiemmin retinoiinihapposyndrooma) on mahdollisesti kuolemaan johtava tila, jonka tyypillisiä ovat kuume, hengenahdistus, akuutti hengitysvaikeus, keuhkoinfiraatit, pleura- ja perikardiumeffuusio, hypotensio, turvotus, painonnousu, maksa- tai munuaisvaurio ja monielinvaurio. Retinoiinihapposyndroomaan liittyy usein hyperleukosytoosi. Retinoiinihapposyndrooman 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 tretinoiinin ja arseenitrioksidin yhdistelmähoidossa verrattuna tretinoiinin ja kemoterapian yhdistelmähoitoon. 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

Tretinoiinin 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-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Tretinoiinin 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/m²/vrk) ja pienempi kuin lasten korkein siedetty annos (60 mg/m²/vrk).

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tuumorisolujen erilaistumiseen vaikuttava sytostaatti, 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) muodoksi 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/m²/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 ≥ 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

Lapset

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 pienemmen mukaan.

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

Iäkkäät

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 CYP2C8-välitteisesti. CYP2C8-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 % erittyä ulosteeseen. Tretinoiini (all-trans-retinoiinihappo) isomerisoituu 13-cis-

retinoiinihapoksi 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 lasketaan varoimenpiteenä tasolle 25 mg/m²/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 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Purkki:

Säilytä alle 30 °C.

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Pidä purkki ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

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

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

10.08.2021