

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vesanoid 10 mg Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff:

1 Kapsel enthält 10 mg Tretinoin (*All-trans*-Retinsäure, ATRA)

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Weichkapsel enthält 107,92 mg Sojabohnenöl.

1 Weichkapsel enthält 1,93 – 2,94 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapseln

Ovale, zweifarbige orangegelb/rotbraune Kapseln.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vesanoid (Tretinoin) wird in Kombination mit Arsentrioxid oder Chemotherapie zur Behandlung der akuten Promyelozyten Leukämie (APL) eingesetzt. Es können sowohl Patienten mit neu diagnostizierter APL, mit Rezidiv als auch Patienten, die refraktär gegenüber einer Chemotherapie sind, mit Tretinoin behandelt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Behandlungsmethoden

Eine kombinierte Behandlung mit Tretinoin und Chemotherapie oder Arsentrioxid erhöht die hämatologische Remission bei Patienten mit genetisch bestätigter APL, in deren Blasten mittels Karyotypisierung oder FISH die t(15;17) Translokation oder das PML/RAR α -Fusionsprodukt mittels PCR nachgewiesen wurde. Eine genetische Bestätigung der Diagnose ist notwendig. Für Patienten mit neu diagnostizierter APL und niedrigem bis mittleren Rezidivrisiko stellt die Kombination mit Arsentrioxid eine effektive Behandlungsmöglichkeit dar.

Da die APL durch ein hohes Todesrisiko aufgrund früher hämorrhagischer Ereignisse gekennzeichnet ist, wird eine schnelle und frühzeitige Behandlung mit Tretinoin bereits bei morphologischem Verdacht empfohlen.

Die Behandlungsstrategie sollte in Abhängigkeit vom Rezidivrisiko gewählt werden, welches durch prätherapeutische Bestimmung der Leukozyten (WBC)- und Thrombozytenzahl (Sanz-Score) als hochriskant (WBC > 10 x 10⁹/L), intermediär (WBC ≤ 10 x 10⁹/L, Thrombozyten ≤ 40 x 10⁹/L) und risikoarm (WBC ≤ 10 x 10⁹/L, Thrombozyten > 40 x 10⁹/L) eingeteilt wird.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

In allen Therapiephasen wird eine Tagesdosis von 45 mg/m² Körperoberfläche, aufgeteilt auf 2 gleiche Einzeldosen, für Erwachsene und ältere APL-Patienten empfohlen. Dies entspricht einer Dosis von ca. 8 Kapseln je Patient pro Tag (1 Kapsel enthält 10 mg Tretinoin).

Kinder und Jugendliche

Über die Verwendung von Tretinoin bei Kindern liegen derzeit nur limitierte Informationen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit vor.

Für Kinder und Jugendliche ist die gleiche Behandlung wie bei Erwachsenen vorgesehen, wobei die optimale Tagesdosis für Kinder noch nicht abschließend bestimmt wurde. Bei Auftreten schwerer Nebenwirkungen, wie z. B. hartnäckige Kopfschmerzen, sollte eine Reduzierung der täglichen Dosis auf 25 mg/m² in Betracht gezogen werden.

Hoch-Risiko-Patienten

Für Patienten, bei denen aufgrund des Sanz-Score (siehe Abschnitt 4.1) ein hohes Rezidivrisiko besteht, stellt die Kombination von Tretinoin, Arsentrioxid und Chemotherapie (Anthrazykline) eine Behandlungsmethode zur Induktion der Remission, gefolgt von einer Behandlung mit Tretinoin und Arsentrioxid in der Konsolidierungsphase, dar.

Patienten mit Hyperleukozytose

Patienten mit Hyperleukozytose (siehe Abschnitt 4.4) können zu Beginn der Induktion zusätzlich mit Chemotherapie behandelt werden.

Patienten mit Nieren- und/oder Leberinsuffizienz

Da derzeit nur limitierte Informationen über Patienten mit Nieren- und/oder Leberinsuffizienz vorliegen, sollte die Dosis vorsichtshalber auf 25 mg/m² Körperoberfläche reduziert werden.

Unterbrechung, Modifizierung und Re-Initiierung der Tretinoin-Dosierung

Im Falle des Auftretens eines schweren Differenzierungssyndroms (DS, siehe Abschnitt 4.4) sollte eine zeitweise Unterbrechung der Behandlung mit Tretinoin in Betracht gezogen werden. Die Behandlung mit Tretinoin sollte während der ersten Symptome ausgesetzt und bei Abklingen der Symptome erneut aufgenommen werden.

Bei Auftreten einer intrakraniellen Druckerhöhung/Pseudotumor cerebri (siehe Abschnitt 4.4) sollte eine Reduktion der Tretinoin-Dosis erwogen werden.

Art der Anwendung

Die Kapseln sollten mit Wasser eingenommen werden. Die Kapseln dürfen nicht zerkaut werden. Es wird empfohlen, die Kapseln mit einer Mahlzeit oder kurz danach einzunehmen.

Die Induktionstherapie sollte bis zum Erreichen einer Vollremission oder bis zu maximal 90 Tagen fortgeführt werden.

Nach Beendigung der Induktionstherapie sollte eine Konsolidierungstherapie mit Tretinoin/Arsentrioxid oder Tretinoin/Anthrazyklin-basierter Chemotherapie erfolgen. Wie für die Induktionstherapie, wird die gleiche Tretinoin-Dosis von 45 mg/m² Körperoberfläche, aufgeteilt auf zwei gleiche orale Einzeldosen, in der Konsolidierung empfohlen. Es sollten mehrere Therapiezyklen mit Tretinoin während der Konsolidierung durchgeführt werden. Aktuelle Richtlinien empfehlen Tretinoin-freie Intervalle nach der Remission bzw. während der Konsolidierungszyklen.

Im Falle einer Erhaltungstherapie sollte Tretinoin mit der gleichen Dosis verwendet werden, die auch für die Induktions- und Konsolidierungstherapie gilt. Es werden für die Erhaltungstherapie, ebenso

wie für die Konsolidierungstherapie, während der Behandlung mit Tretinoin Medikament-freie Intervalle (gepulste Therapie) empfohlen.

Da die klinische Praxis EU-weit und national Unterschiede aufweist, sollten immer nationale bzw. lokale Leitlinien/Protokolle beachtet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Tretinoin, Retinoide, Soja, Erdnüsse oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Tretinoin ist teratogen. Es ist während des Stillens kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

Kombination mit Vitamin A, Tetrazyklinen, Retinoiden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tretinoin darf an Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie (APL) nur unter strenger Überwachung eines in der Behandlung hämatologischer/onkologischer Erkrankungen erfahrenen Arztes verabreicht werden.

Bei Patienten mit APL sollten während der Tretinoin-Therapie unterstützende Maßnahmen, z. B. Blutungsprophylaxe und umgehende Behandlung von Infektionen, beibehalten werden. Blutbild, Gerinnungsstatus, Leberfunktionswerte und Triglyzerid- und Cholesterinspiegel dieser Patienten sollten häufig kontrolliert werden.

Unterstützende Maßnahmen, die einer APL-assoziierten Blutgerinnungsstörung entgegenwirken, beinhalten die Transfusion von Thrombozyten, um eine Thrombozytenzahl $> 30 - 50 \times 10^9/L$ zu erreichen, sowie die Verabreichung von gefrorenem Frischplasma oder Fibrinogen zur Sicherstellung eines Fibrinogen-Wertes $> 100 - 150 \text{ mg/dL}$. Diese Werte sollten täglich kontrolliert werden. Darüber hinaus sollten die unterstützenden Maßnahmen während der gesamten Induktionsphase bis zum Verschwinden der klinischen Zeichen für eine Blutgerinnungsstörung weitergeführt werden.

Differenzierungssyndrom/Retinsäuresyndrom

In klinischen Studien wurde häufig eine Hyperleukozytose beobachtet, die manchmal mit dem sogenannten Retinsäuresyndrom (Retinoic Acid Syndrome / RAS) einherging. Ein RAS wurde bei vielen APL-Patienten nach einer Tretinoin-Behandlung (ca. 26 % in einigen klinischen Studien) oder im Zusammenhang mit einer Arsentrioxid-Behandlung beobachtet. Es kann tödlich sein. Heutzutage wird das RAS zutreffender als Differenzierungssyndrom (DS) bezeichnet.

Das DS ist charakterisiert durch Fieber, Dyspnoe, akute Atemnot, Lungeninfiltrate, Pleura- und Perikardergüsse, periphere Ödeme, Hypotonie, Gewichtszunahme, und kann zu Lungen-, Leber-, Nieren- und Multiorganversagen führen. Ein voll ausgebildetes DS ist lebensbedrohlich. Die Früherkennung und Behandlung von DS ist daher von größter Bedeutung. Das DS ist häufig mit einer Hyperleukozytose assoziiert (siehe ‚Hyperleukozytose‘).

Ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI) ist ein prognostischer Marker für eine erhöhte DS-Inzidenz. Daher sollten Patienten mit einem erhöhten BMI während der Therapie kontinuierlich hinsichtlich Lungenfunktion, Diurese und Kreatininspiegel überwacht werden.

Für Patienten, die frühe klinische Zeichen für dieses Syndrom aufweisen, ist eine sofortige Behandlung mit Dexamethason (10 mg intravenös alle 12 Stunden, mindestens 3 Tage lang oder bis zum Verschwinden der Symptome) notwendig.

In Fällen eines schweren DS sollte eine zeitweilige Unterbrechung der Tretinoin-Therapie in Betracht gezogen werden.

Hyperleukozytose

Patienten mit Hyperleukozytose sollten eine hochdosierte Anthrazyklin-basierte Chemotherapie erhalten. Bei Patienten mit einer Leukozytenzahl (WBC) $\geq 5 \times 10^9/L$ während der Diagnose oder während der Therapie wird eine sofortige Behandlung empfohlen. Um im Zuge der Behandlung mit Tretinoin/Arsentrioxid bei einer Leukozytose eine Leukozytenzahl $< 10.000/\mu L$ sicherzustellen, sollte die Verabreichung von Hydroxyharnstoff (Hydroxyurea) in Betracht gezogen werden.

Pseudotumor cerebri

Tretinoin kann eine intrakranielle Druckerhöhung/Pseudotumor cerebri hervorrufen. Pseudotumor cerebri ist eine benigne intrakranielle Druckerhöhung mit Hirnödemen bei Fehlen eines Tumors. Diese ist gekennzeichnet durch Kopfschmerzen, Papillenödeme, Doppeltsehen und ist möglicherweise bewusstseinsverändernd.

Die gleichzeitige Einnahme anderer Medikamente, die nachweislich ebenfalls eine intrakranielle Druckerhöhung/Pseudotumor cerebri verursachen, erhöht dieses Risiko (siehe Abschnitt 4.5). Sofern eine intrakranielle Druckerhöhung/Pseudotumor cerebri auftritt, sollte eine Tretinoin-Dosisreduzierung zusätzlich zur Verabreichung von Diuretika (Acetolamid), Kortikosteroiden und/oder Analgetika in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

Pseudotumor cerebri (siehe Abschnitt 4.8) tritt bei Kindern und Jugendlichen häufiger auf als bei Erwachsenen. Die Verringerung der Tretinoin-Dosis führte in klinischen Studien zu einem verminderten Auftreten von Pseudotumor cerebri bei gleichem Therapieausgang. Daher sollte bei Kindern und Jugendlichen mit schweren Nebenwirkungen, wie hartnäckigem Kopfschmerz, eine Dosisreduzierung auf 25 mg/m^2 Körperoberfläche in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

QTc-Verlängerung

In Zusammenhang mit der Behandlung mit Tretinoin und Arsentrioxid wurden QTc-Verlängerungen beobachtet. Dies könnte zu lebensbedrohlichen Torsade de Pointes Arrhythmien führen. Zum Erkennen einer QTc-Verlängerung sollten EKG-Registrierungen vor und während der Behandlung, besonders bei Patienten mit vorhandenen Risiko-Faktoren, erfolgen.

Hepatotoxizität

Die Hepatotoxizität wird durch die kombinierte Verwendung von Tretinoin und Arsentrioxid verstärkt. Eine erhöhte Lebertoxizität wurde vorwiegend während der ersten Therapiephase (Induktion) festgestellt und äußerte sich hauptsächlich in erhöhten Transaminase-Spiegeln. Die beobachteten hepatischen Schädigungen waren nach Absetzen von Arsentrioxid und/oder Tretinoin reversibel.

Psychiatrische Störungen

Bei mit systemischen Retinoiden (einschließlich Tretinoin) behandelten Patienten wurde über Depressionen, Verstärkung von Depressionen, Angst und Stimmungsschwankungen berichtet. Bei Patienten mit einer Depression in der Anamnese ist besondere Vorsicht geboten. Patienten sind auf Anzeichen einer Depression zu überwachen und, falls notwendig, entsprechend zu behandeln. Eine Aufklärung von Familie oder Freunden könnte helfen, eine Verschlechterung der psychischen Verfassung wahrzunehmen.

Andere

Fälle eines Sweet Syndroms oder akuter febriler neutrophiler Dermatitis sprachen unverzüglich auf eine Kortikosteroid-Therapie an.

Im ersten Behandlungsmonat besteht ein erhöhtes Thromboserisiko (sowohl venös als auch arteriell), von dem jedes Organsystem betroffen sein kann (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb ist bei einer Behandlung von Patienten mit einer Kombination aus Vesanoid und Antifibrinolytika, wie z. B. Tranexamsäure, Aminocaprinsäure oder Aprotinin, Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Die Kalziumspiegel im Serum sollten während der Therapie kontrolliert werden, da eine Hyperkalzämie auftreten kann.

Hinweise für Frauen im gebärfähigen Alter (siehe Abschnitt 4.6)

Tretinoin zählt zur Stoffklasse der Retinoide, für die teratogene Effekte in Menschen beobachtet wurden. Daher sollte eine Behandlung von Frauen im gebärfähigen Alter mit Tretinoin erst begonnen werden, wenn die Patientin über alle Risiken bezüglich einer Schwangerschaft während der Behandlung mit Tretinoin informiert worden ist. Die Patientin sollte weiterhin eine verlässliche Form der Verhütung anwenden, wobei Schwangerschaftstests vor Beginn der Behandlung und in monatlichen Intervallen während der Behandlung durchzuführen sind.

Während der Behandlung mit Tretinoin sind mikrodosierte Gestagene („Minipille“) zur Kontrazeption nicht ausreichend (siehe Abschnitt 4.6).

Dieses Medikament enthält 1,93 – 2,94 mg Sorbitol je Weichkapsel.

Dieses Medikament enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium je Weichkapsel, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen (siehe Abschnitt 4.3):

- + Andere Retinoide: erhöhtes Risiko von Symptomen einer Hypervitaminose A.
- + Vitamin A: erhöhtes Risiko von Symptomen einer Hypervitaminose A bei täglicher Dosis > 10.000 UI.
- + Tetracycline: gesteigertes Risiko für eine intrakranielle Druckerhöhung (Pseudotumor cerebri).

Der Einfluss von Nahrung auf die Bioverfügbarkeit von Tretinoin wurde nicht untersucht. Da jedoch bekannt ist, dass die Bioverfügbarkeit von Substanzen aus der Klasse der Retinoide durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme erhöht wird, wird empfohlen, Tretinoin während oder kurz nach einer Mahlzeit einzunehmen.

Da Tretinoin vom P450 Enzymsystem in der Leber metabolisiert wird, besteht die Gefahr einer Veränderung der pharmakokinetischen Parameter bei Patienten, die gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, die dieses System ebenfalls induzieren oder hemmen. Arzneimittel, die generell P450 Enzyme in der Leber induzieren, sind z. B. Rifampicin, Glucocorticoide, Phenobarbital und Pentobarbital. Arzneimittel, die P450 Enzyme generell hemmen, sind z. B. Ketoconazol, Cimetidin, Erythromycin, Verapamil, Diltiazem und Ciclosporin. Es wurde über erhöhte Toxizität von Tretinoin (z. B. Pseudotumor cerebri, Hyperkalzämie) berichtet, wenn zusätzlich Azol-Antimykotika (z. B. Fluconazol, Voriconazol, Posaconazol) verabreicht wurden. Vermutlich resultiert dies aus einer pharmakokinetischen Interaktion, an der hauptsächlich CYP3A4 beteiligt ist. Eine Kombination mit anderen starken CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren oder Makroliden, z. B. Clarithromycin) könnte die Toxizität ebenfalls verstärken. Gegebenenfalls ist eine Reduktion der Tretinoin-Dosis zu erwägen.

Es wurden seltene Fälle von tödlich verlaufenden thrombotischen Komplikationen bei Patienten berichtet, die gleichzeitig mit Tretinoin und Antifibrinolytika wie Tranexamsäure, Aminocaprinsäure oder Aprotinin behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4). Deshalb ist bei einer gleichzeitigen Anwendung von Tretinoin mit diesen Wirkstoffen Vorsicht geboten.

Es liegen keine Daten über eine pharmakokinetische Interaktion zwischen Tretinoin und Daunorubicin, Idarubicin und Cytarabin (AraC) vor.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Alle unten genannten Maßnahmen sollten unter Abwägung des Schweregrades der Erkrankung und der Dringlichkeit der Behandlung erfolgen.

Fertilität

Es sind für Menschen keine Daten verfügbar.

Frauen im gebärfähigen Alter / Verhütung bei Frauen

Die Behandlung mit Tretinoin darf bei Frauen im gebärfähigen Alter nur durchgeführt werden, wenn alle im Folgenden aufgeführten Vorsichtsmaßnahmen beachtet wurden:

- Die Patientin wird von ihrem Arzt über die Risiken einer Schwangerschaft während und bis zu 1 Monat nach Beendigung der Tretinoin-Behandlung informiert.
- Die Patientin ist einverstanden, die zwingend vorgeschriebenen Kontrazeptionsmaßnahmen zuverlässig durchzuführen. Es ist notwendig, dass jede Frau im gebärfähigen Alter, die einer Tretinoin-Behandlung unterzogen wird, eine zuverlässige Verhütungsmethode ohne Unterbrechung während und 1 Monat nach Beendigung der Tretinoin-Behandlung anwendet (siehe Abschnitt 4.4).
- Schwangerschaftstests müssen während der Therapie in monatlichen Abständen durchgeführt werden.

Schwangerschaft

Tretinoin ist teratogen (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3). Tretinoin zählt zur Stoffklasse der Retinoide, für die teratogene Effekte in Menschen beobachtet wurden.

Für die Behandlung von schwangeren Patienten mit Tretinoin liegen nur wenige Informationen vor. Es besteht jedoch ein sehr hohes Risiko schwerer Missbildungen des Fötus, vor allem bei Verwendung von Tretinoin im ersten Trimester.

Vesanoid darf nicht während der Schwangerschaft, im Besonderen im ersten Trimester, sowie bei Frauen verwendet werden, die keine Verhütung betreiben, es sei denn, der Zustand der Patientin (Schwere der Erkrankung, Notwendigkeit der Behandlung) macht eine Behandlung erforderlich. Muss Vesanoide zu Beginn der Schwangerschaft verabreicht werden, muss die Patientin auf die mögliche Teratogenität und auf die Gefahr schwerer Missbildungen für den Fötus hingewiesen werden.

Stillzeit

Vor Beginn einer Therapie mit Tretinoin muss abgestillt werden (siehe Abschnitt 4.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vesanoid hat einen geringen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, insbesondere wenn die Patienten an Schwindel oder starken Kopfschmerzen leiden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung

Bei Patienten, die mit Tretinoin in den empfohlenen Tagesdosen behandelt werden, sind die häufigsten Nebenwirkungen Zeichen und Symptome einer Hypervitaminose A (wie bei anderen Retinoiden).

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die folgende Auflistung gibt sowohl Nebenwirkungen aus Grundlagenstudien sowie aus der Zeit nach erstmaliger Erteilung der Zulassung wieder.

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA Organsystem mit zugehöriger Häufigkeit (sehr häufig ($\geq 1/10$)) eingeordnet, wobei die Nebenwirkungen aus der Zeit nach Zulassung des Medikamentes mit der Häufigkeit „unbekannt“ (die Häufigkeit kann aus den vorhandenen Daten nicht bestimmt werden) eingeordnet sind.

Organsystem	Häufigkeit	Nebenwirkung(en)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	unbekannt	Nekrotisierende Faszitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	unbekannt	Thrombozytose, Leukozytose, Basophilie (mit oder ohne symptomatische Hyperhistaminämie)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	sehr häufig	verminderter Appetit
	unbekannt	Hyperkalzämie
Psychiatrische Erkrankungen	sehr häufig	Verwirrtheit, Angstzustände, Depression, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	sehr häufig	Kopfschmerzen, erhöhter intrakranieller Druck (Pseudotumor cerebri), Schwindel, Parästhesien
	unbekannt	Schlaganfall
Augenerkrankungen	sehr häufig	Visuelle Störungen, Erkrankungen der Bindehaut
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	sehr häufig	Hypoakusis
Herzerkrankungen	sehr häufig	Arrhythmien
	unbekannt	Myokardinfarkt
Gefäßerkrankungen	sehr häufig	Rötungen und Hitzegefühl
	unbekannt	Arterienthrombose, Venenthrombose an verschiedenen Stellen (z. B. Schlaganfall, Myokardinfarkt, Niereninfarkt), Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	sehr häufig	respiratorische Insuffizienz, trockene Nasenschleimhäute, Asthma
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	sehr häufig	Mundtrockenheit, Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz, Diarrhoe, Obstipation, Pankreatitis, Cheilitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	sehr häufig	Erythem, Ausschlag, Pruritus, Alopezie, Hyperhidrosis
	unbekannt	Erythema nodosum, akute febrile neutrophile Dermatose (Sweet Syndrom)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	sehr häufig	Knochenschmerzen
	unbekannt	Myositis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	unbekannt	Niereninfarkt
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	unbekannt	Ulzeration im Genitaltrakt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	sehr häufig	Brustkorbschmerz, Schüttelfrost, Unwohlsein
Untersuchungen	sehr häufig	Erhöhung der Serumwerte für Triglyzeride, Kreatinin, Cholesterin, Transaminasen
	unbekannt	Erhöhung von Histaminwerten

Die Entscheidung, die Therapie abubrechen oder fortzuführen, sollte nach Abwägung des Nutzens der Therapie gegen den Schweregrad der Nebenwirkungen getroffen werden.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Das Differenzierungssyndrom (früher bekannt als Retinsäuresyndrom) kann tödlich sein und ist gekennzeichnet durch auftretendes Fieber, Dyspnoe, akute Atemnot, Lungeninfiltrate, Pleura- und Perikardergüsse, periphere Ödeme, Hypotonie, Gewichtszunahme, und kann zu Lungen-, Leber-, Nieren- und Multiorganversagen führen. Das Differenzierungssyndrom ist häufig mit einer Hyperleukozytose assoziiert. Zur Prävention und Behandlung des Differenzierungssyndroms siehe Abschnitt 4.4.

Leukozytose/Hyperleukozytose sind häufig auftretende Nebenwirkungen bei der Behandlung von APL mit Tretinoin und können von einem Differenzierungssyndrom begleitet sein. In den meisten Fällen allerdings tritt eine Leukozytose/Hyperleukozytose nicht in Begleitung eines Differenzierungssyndroms auf.

In klinischen Untersuchungen wurde ein erhöhtes Auftreten von Hyperleukozytose, QTc-Verlängerung und Hepatotoxizität nach Therapie mit Tretinoin/Arsentrioxid im Vergleich zur Therapie mit Tretinoin/Chemotherapie beobachtet. Die Lebertoxizität trat vorwiegend zu Beginn der Behandlung (Induktion) auf und äußerte sich in erhöhten Transaminase-Spiegeln. Zur Charakterisierung, Vorbeugung und Behandlung von Hyperleukozytose, QTc-Verlängerung und Hepatotoxizität siehe Abschnitt 4.4.

Teratogenität: Siehe Abschnitt 4.6.

Sojabohnenöl kann sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

Kinder und Jugendliche

Über die Verträglichkeit von Tretinoin bei Kindern liegen nur wenige Informationen vor. Es liegen einige Berichte vor, dass bei Kindern die Toxizität einer Tretinoin-Therapie, insbesondere das Risiko für einen Pseudotumor cerebri, erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung mit Tretinoin können reversible Anzeichen einer Hypervitaminose A (Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schleimhautsymptome) auftreten.

Die empfohlene Dosis bei APL beträgt ein Viertel der tolerierten Höchstdosis für Patienten mit soliden Tumoren (Maximaldosis: 195 mg/m²/Tag) und liegt unter der tolerierten Höchstdosis für Kinder (60 mg/m²/Tag).

Eine spezielle Behandlung im Falle einer Überdosierung ist nicht bekannt, jedoch ist es ratsam, die Patienten in einer hämatologischen Abteilung zu behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zytostatisch-differenzierend wirkende Substanz,
ATC-Code: L01XF01.

Tretinoin ist ein natürlicher Metabolit von Retinol und gehört zur Klasse der Retinoide, die natürliche und synthetische Analoga umfasst.

Wirkungsmechanismus

Die APL wird nach der FAB (Französisch-Amerikanisch-Britisch)-Klassifikation hämatologischer Erkrankungen als M3- und M3v-Form der akuten myeloischen Leukämie (AML) bezeichnet.

Der Wirkungsmechanismus von Tretinoin bei APL ist nicht vollständig bekannt und beruht vermutlich auf einer spezifischen Bindung von Tretinoin an einen nuklearen Retinsäure-Rezeptor (Retinoic Acid Receptor / RAR). Der nukleare Retinsäure-Rezeptor α (RAR α) ist bei APL-Patienten durch Fusion mit einem als PML bezeichneten Protein verändert. Tretinoin in pharmakologischer Dosierung induziert den proteolytischen Abbau des für die APL charakteristischen PML/RAR α Proteins. Transkriptom-Analysen legen nahe, dass Tretinoin PML/RAR α von Promotoren freisetzt und dadurch die Wild-Typ RAR α Funktion wiederhergestellt sowie der Differenzierungsblock aufgehoben wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

In transformierten hämopoetischen Zelllinien, einschließlich Zelllinien der myeloischen Leukämie des Menschen, induzierte Tretinoin *in vitro* die Zelldifferenzierung und hemmte die Zellproliferation.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bei Patienten mit akuter promyelozytischer Leukämie (APL) hemmt Tretinoin in Kombination mit zytotoxischer Chemotherapie oder mit Arsentrioxid die Proliferation und induziert die Differenzierung von promyelozytischen Blasten. Mit solch einer kombinierten Behandlung können hohe Remissionsraten und niedrige Rezidivraten erreicht werden.

Tretinoin in Kombination mit zytotoxischer Chemotherapie

Die Kombination von Tretinoin mit Anthrazyklin-basierter Chemotherapie wurde in verschiedenen klinischen Studien an Kindern, Erwachsenen und älteren APL-Patienten untersucht. Eines der international etablierten und akzeptierten Behandlungsregime ist das AIDA2000-Protokoll. In diesem Behandlungsregime wurden neu diagnostizierte Patienten für die Induktionstherapie mit 45 mg/m²/Tag Tretinoin bis zur vollständigen Remission für maximal 45 Tage behandelt. Darauf folgten 3 Zyklen Konsolidierungstherapie mit einer Behandlung für 15 Tage mit gleicher Dosis in jedem Zyklus. Während der Erhaltungstherapie wurde Tretinoin alle 3 Monate für 15 Tage für 2 Jahre verabreicht. Je nach individuellem Rezidivrisiko wurden die Patienten mit einem anderen Chemotherapieverfahren behandelt. Mit diesem Behandlungsregime wurde ein 6-jähriges Gesamtüberleben von 87,4% und ein 6-jähriges krankheitsfreies Überleben von 85,6% erreicht. Diese Daten stehen im Einklang mit anderen größeren klinischen Studien (LPA99 und LPA2005, APL2000, AMLCG2009) mit vollständigen Remissionsraten von $\geq 90\%$, Gesamtüberleben von 82 bis 94% und krankheitsfreiem Überleben (DFS) von 82 bis 90%.

Tretinoin in Kombination mit Arsentrioxid

Die Kombination von Tretinoin mit Arsentrioxid wurde in der klinischen Studie APL0406 untersucht. In dieser prospektiven, randomisierten, multizentrischen, offenen, Phase-III-Nicht-Unterlegenheitsstudie, wurden 276 neu diagnostizierte Patienten (Erwachsene zwischen 18 bis 71

Jahre alt) mit Niedrig-Risiko-APL einer Behandlung mit Tretinoin/Arsentrioxid (ATO) oder Tretinoin/Chemotherapie unterzogen. Eine vollständige Remission wurde in 100% der Patienten im Tretinoin/Arsentrioxid-Arm und in 97% der Patienten im Tretinoin/Chemotherapie-Arm erreicht. In Nachuntersuchungen zu einer medianen Zeit von 40,6 Monaten betrug das ereignisfreie Überleben, die kumulative Inzidenz des Rezidivs und das Gesamtüberleben nach 50 Monaten für Patienten im Tretinoin/Arsentrioxid-Arm gegenüber dem Tretinoin/Chemotherapie-Arm: 97,3% vs. 80%; 1,9% vs. 13,9% und 99,2% vs. 92,6% ($P < 0,001$, $P = 0,0013$ und $P = 0,0073$). Hinsichtlich des Sicherheitsprofils der Behandlungsregime wurden bei Patienten, die Tretinoin/Arsentrioxid erhielten, als häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen eine starke Zunahme von Leberenzymen, QTc-Verlängerung und Hyperleukozytose festgestellt. Bei fast allen Patienten waren diese reversibel und durch vorübergehende Medikationsunterbrechung, durch Dosisanpassungen nach Protokollempfehlungen und durch Behandlung mit Hydroxyharnstoff kontrollierbar.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern führt die Behandlung, die Tretinoin mit Chemotherapie kombiniert, zu vergleichbaren Ergebnissen wie bei Erwachsenen. Zum Beispiel wurden in der APL93-Studie 576 Patienten einschließlich 31 neu diagnostizierter Kinder (5%) untersucht. Es konnten keine Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern hinsichtlich der vollständigen Remissionsrate, der 5-Jahres-Rezidivrate, des ereignisfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens festgestellt werden. Es wurde jedoch eine deutlich erhöhte Überlebensrate bei Kindern in Bezug auf die Anzahl der weißen Blutkörperchen und die Inzidenz der mikrogranulären M3-Variante der APL beobachtet. Hinsichtlich der Toxizität wurde bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen eine erhöhte Häufigkeit von Pseudotumor cerebri beobachtet. Die Inzidenz verringert sich mit der Verwendung einer niedrigeren Dosis von Tretinoin.

Daten über die Verwendung von Tretinoin in Kombination mit Arsentrioxid in der pädiatrischen Population liegen nur in begrenztem Umfang vor.

Ältere Menschen

APL wird bei älteren Patienten weniger häufig diagnostiziert (Patienten über 60 Jahre). Ältere Patienten scheinen auf die Therapie ebenso gut anzusprechen wie jüngere Patienten. Im Falle einer konventionellen Behandlung mit Tretinoin und Chemotherapie ist die Überlebensrate in dieser Altersgruppe, aufgrund einer höheren Inzidenz von frühen Todesfällen und Todesfällen in Remission, jedoch geringer. Die höhere Rate an frühen Todesfällen ist auf die oft häufigeren und schwerwiegenden Begleiterkrankungen älterer Patienten im Vergleich zu jüngeren Patienten zurückzuführen.

Daten über die Verwendung von Tretinoin in Kombination mit Arsentrioxid bei älteren Patienten liegen nur in begrenztem Umfang vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Tretinoin ist ein endogener Metabolit von Vitamin A und ist normalerweise im Plasma vorhanden.

Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Tretinoin im Verdauungstrakt absorbiert, und die maximalen Plasmakonzentrationen bei gesunden Probanden werden nach 3 Stunden erreicht.

Die Plasmaspiegel von Tretinoin weisen große interindividuelle und intraindividuelle Schwankungen auf.

Verteilung

Tretinoin ist überwiegend an Plasmaproteine gebunden. Nach Erreichen der Maximalspiegel nehmen die Plasmakonzentrationen mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von 0,7 Stunden ab; 7 bis 12 Stunden nach Verabreichung einer Einzeldosis von 40 mg erreichen sie wieder den Ausgangswert. Es wird keine Kumulation nach Mehrfachdosierung beobachtet, und Tretinoin wird nicht im Gewebe gespeichert.

Biotransformation

Bei kontinuierlicher Verabreichung kann es zu einer deutlichen Abnahme der Plasmakonzentration kommen, möglicherweise aufgrund einer Induktion des Cytochrom P450 Enzymsystems, die die Clearance erhöht und die Bioverfügbarkeit verringert.

Tretinoin wird neben CYP3A4 auch durch CYP26A1 metabolisiert. Substanzen, die CYP26A1 hemmen, wie z. B. Ketoconazol, könnten zu einer Erhöhung der Tretinoin-Exposition führen. Über die relative Beteiligung dieses Enzyms am Gesamtmetabolismus von Tretinoin liegen noch keine klinischen Nachweise vor.

Elimination

Metabolite, die durch Oxidation und Glucuronidierung entstehen, werden zu 60 % über die Nieren und zu 30 % in den Fäzes ausgeschieden. Tretinoin (All-trans-Retinsäure) wird zu 13-cis-Retinsäure isomerisiert und zu 4-oxo-Metaboliten oxidiert. Diese Metabolite haben längere Halbwertszeiten als Tretinoin und können akkumulieren.

Leber- und Nierenschädigungen

Ob bei Patienten mit Nieren- oder Leberdysfunktion eine Dosisanpassung erforderlich ist, wurde nicht untersucht. Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Dosis auf 25 mg/m²/Tag reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Untersuchungen wurde gezeigt, dass die akute Toxizität von oral verabreichtem Tretinoin bei allen untersuchten Tierspezies gering ist.

In Tierstudien zeigte sich bei allen untersuchten Spezies nach oraler Gabe eine niedrige akute Toxizität. Nach längerer Verabreichung kommt es bei Ratten zu einer dosis- und zeitabhängigen Auflösung der Knochenmatrix, einer Abnahme der Erythrozytenzahl und toxischen Veränderungen an Nieren und Hoden.

Bei Hunden traten vor allem Störungen der Spermiogenese und eine Knochenmarkhyperplasie auf.

Die Hauptmetaboliten von Tretinoin (4-Oxo-Tretinoin, Isotretinoin und 4-Oxo-Isotretinoin) induzieren die Differenzierung menschlicher Leukämiezellen (HL-60) weniger stark als Tretinoin.

Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität bei Ratten ergaben, dass die orale No-effect-Dosis bei oder unter 1 mg/kg/Tag lag. Bei Hunden kam es bei einer Dosis von 30 mg/kg/Tag zu toxischen Wirkungen einschließlich Gewichtsverlust und Veränderungen an der Haut und den Hoden.

In Reproduktionsstudien bei Tieren wurde die teratogene Wirkung von Tretinoin nachgewiesen.

Es fanden sich keine Hinweise auf mutagene Wirkungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Gelbes Bienenwachs
Hydriertes Sojabohnenöl
Partiell hydriertes Sojabohnenöl
Sojabohnenöl

Kapselhülle:

Gelatine
Glycerol (E 422)
Karion 83: Sorbitol, Mannitol, Stärke (Mais)
Titandioxid (E 171)
Eisenoxidhydrat (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Flaschen

Nicht über 30 °C lagern.
Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflaschen mit 100 Kapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabung: Keine besonderen Anforderungen.

Beseitigung: Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Telefon 03834/3914-0
Telefax 03834/3914-119

8. ZULASSUNGSNUMMER

37868.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. September 1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. August 2006

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2021