CHEPLAPHARM *Arzneimittel GmbH*

Temporary Importation of VESANOID® (tretinoin) Capsules, 10 mg to address drug shortage issue

March 23, 2016

Dear Healthcare Professional,

Due to the current shortage of Tretinoin Capsules, 10 mg in the United States market, CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH (CHEPLAPHARM) is coordinating with the U.S. Food and Drug Administration (FDA) to increase availability of the drug. CHEPLAPHARM has initiated temporary importation of VESANOID® (tretinoin) Capsules, 10 mg into the U.S. market. FDA has not approved CHEPLAPHARM's VESANOID® product in the U.S., but this product is approved and marketed in 80 countries worldwide, and is manufactured in Germany for CHEPLAPHARM.

At this time, no other entity except CHEPLAPHARM is authorized by the FDA to import or distribute CHEPLAPHARM's VESANOID® (tretinoin) in the U.S.

VESANOID® (tretinoin) Capsules, 10 mg contain the same active ingredient as the U.S.-registered product. **There are some key differences in the labeling between the U.S.-marketed tretinoin capsules, 10 mg and CHEPLAPHARM's VESANOID® (tretinoin) (please see the product comparison table below).** Note that the labeling is in English, German, French, and Spanish.

The final decision to prescribe VESANOID® should be made by the prescribing physician based on their patient's needs, tolerance, and their review of the full prescribing information for VESANOID® Capsules, 10 mg to confirm its medical need for their patients. A copy of the prescribing information is attached to this communication for ease of review.

Property	FDA-Approved Tretinoin Capsules, 10 mg	VESANOID® Capsules, 10 mg
Indication	Tretinoin Capsules are indicated for the induction of remission in patients with acute promyelocytic leukemia (APL), French-American-British (FAB) classification M3 (including the M3 variant), characterized by the presence of the t(15;17) translocation and/or the presence of the PML/RARα gene who are refractory to, or who have relapsed from, anthracycline chemotherapy, or for whom anthracycline based chemotherapy is contraindicated. Tretinoin is for induction of remission only.	VESANOID® (tretinoin) is indicated for induction of remission in acute promyelocytic leukemia (APL; FAB classification AML-M3). Previously untreated patients as well as patients who relapse after standard chemotherapy (anthracycline and cytosine arabinoside or equivalent therapies) or patients who are refractory to any chemotherapy may be treated with all-trans retinoic acid.
Contraindication	Teva: Tretinoin is contraindicated in patients with a known hypersensitivity to tretinoin, any of its components, or other retinoids. Par: Tretinoin capsules are contraindicated in patients with a known hypersensitivity to tretinoin capsules, any of its components, or other retinoids. Tretinoin capsules should not be given to patients who are sensitive to parabens, which are used as preservatives in the gelatin capsule.	VESANOID® (tretinoin) is contraindicated for use in patients with known hypersensitivity to all-trans retinoic acid or any of its components. All-trans retinoic acid is teratogenic. It is therefore contraindicated in pregnancy and nursing mothers (see Pregnancy, nursing mothers). The use of all-trans retinoic acid in combination with vitamin A is contraindicated (see Interactions).
Patients without t(15;17) translocation	Initiation of therapy with tretinoin capsules may be based on the morphological diagnosis of acute promyelocytic leukemia. Confirmation of the diagnosis of APL should be sought by detection of the t(15;17) genetic marker by cytogenetic studies. If these are negative, PML/RARα fusion should be sought using molecular diagnostic techniques. The response rate of other AML subtypes to tretinoin capsules has not been demonstrated; therefore, patients who lack the genetic marker should be considered for alternative treatment.	

Duration of Administration	Therapy should be discontinued 30 days after achievement of complete remission or after 90 day of treatment, whichever occurs first.	Treatment should be continued for 30 to 90 days until complete remission has been achieved.
Inactive ingredients	Teva: Capsule contents: butylated hydroxyanisole, edetate disodium, gelatin, hydrogenated vegetable oil, polysorbate 80, soybean oil, vitamin E, white wax (beeswax). Capsule shell: black iron oxide, red iron oxide, titanium dioxide, yellow iron oxide Par: Capsule contents: butylated hydroxyanisole, edetate disodium, ethanol, soybean oil, hydrogenated vegetable oils, medium chain triglycerides, soya lecithin, yellow beeswax. Capsule shell: gelatin, glycerin, yellow iron oxide, red iron oxide, titanium dioxide	Capsule contents: yellow beeswax, hydrogenated soybean oil, partially hydrogenated soybean oil, soybean oil. Capsule shell: gelatin, glycerol, karion (sorbitol, mannitol, starch), titanium dioxide, iron oxide yellow, iron oxide red
Storage	Store at 20° to 25°C (68° to 77°F). Protect from light.	Keep the bottle tightly closed; protect capsules from light; do not store above 30 °C.
Appearance	Teva: Two-piece hard gelatin capsule with brown opaque cap and dark yellow opaque body, filled with yellow viscous oily suspension. Imprinted in black ink with stylized barr 808. Par: two-tone (lengthwise) with reddish-brown opaque and yellow gelatin shell, imprinted with "TR" with black ink on the yellow side.	Bi-colored orange-yellow/ reddish-brown capsules
How Supplied	NDC 10370-268-01: 100 capsules/bottle NDC 0555-0808-02: 100 capsules/bottle	VESANOID® (tretinoin) soft capsules are provided in amber glass bottles of 100 capsules. NDC 10153-2341-1

The barcode used for VESANOID® may not register accurately on U.S. scanning systems. Institutions should manually input the product into their systems and confirm that barcode systems do not provide incorrect information when the product is scanned. Alternative procedures should be followed to assure that the correct drug product is being used and administered to individual patients.

Please note that VESANOID®, which was previously marketed by Roche under NDA 020438, had a National Drug Code (NDC)number assigned (0004-0250); however, this product has been discontinued, and is no longer actively marketed. Thus, it is important not to assign or confuse the NDC code for the previously marketed product VESANOID® that was marketed under NDA 020438 with the VESANOID® (tretinoin) Capsules, 10 mg currently supplied by CHEPLAPHARM.

To place an order of VESANOID®, please contact:

Elodie Braun
Phone (office): +49.3834.8539356
Fax: +49.3834.8539399
E-mail: e.braun@cheplapharm.com

Alternatively, you may contact our U.S. Agent:

Robert Zeid
Phone (office): (828) 253-2195
Phone (mobile): (910) 508-2083
E-mail: robert_zeid@tlidevelopment.com

If you have questions about the information contained in this letter or the use of VESANOID®, please contact CHEPLAPHARM via our North American liaison, Integrated Therapeutic Solutions (ITS) by email at vesanoid_medinfo@integratedTSI.com or by phone at 1-800-978-4082. Note that this number has separate extension options for safety/quality issues and medical information.

Reporting Adverse Events or Quality Issues

Health care providers and patients are encouraged to report adverse events in patients taking VESANOID Capsules, 10 mg, to CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH at 1-800-978-4082. You are encouraged to report negative side effects of prescriptions drugs to the FDA. Visit www.fda.gov/medwatch, or call 1-800-FDA-1088.

This letter is not intended as a complete description of the benefits and risks related to the use of

VESANOID. Please refer to the enclosed full Prescribing Information (PI) for a complete discussion of the risks associated with VESANOID.

Sincerely,

Bianca Y. Juha, MD, MBA
Chief Scientific Officer

Dr. Juliane Niessen-Erkel, PhD
Head of Drug Safety and Medical and Scientific Affairs

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH - Bahnhofstr. 1a - 17498 Mesekenhagen/Germany
phone +49 38 34 85 39 0 - fax +49 38 34 85 39 119
www.cheplapharm.com

VESANOID® (tretinoin) Capsules, 10 mg: Full Prescribing Information

The prescribing information is provided, beginning on the following page.

Vesanoid®

Tretinoin

Category
Differentiation inducing agent

1. COMPOSITION

Active ingredient: all-trans retinoic acid (Tretinoin).
Galenical form: capsules 10 mg.
Excipients: capsule contents: yellow beeswax, hydrogenated soybean oil, partially hydrogenated soybean oil, soybean oil. Capsule shell: gelatin, glycerol, karion (sorbitol, mannitol, starch), titanium dioxide, iron oxide yellow, iron oxide red.

2. PROPERTIES AND EFFECTS

All-trans retinoic acid is a natural metabolite of retinol and belongs to the class of retinoids, comprising natural and synthetic analogs. In vitro studies with all-trans retinoic acid have demonstrated induction of differentiation and inhibition of cell proliferation in transformed hemopoietic cell lines, including human myeloid leukemia cell lines.
The mechanism of action in acute promyelocytic leukemia (APL) is not known, may be due to an alteration in binding of all-trans retinoic acid to a nuclear retinoic acid receptor (RAR) given that the α-receptor of retinoic acid is altered by fusion with a protein called PML.

3. PHARMACOKINETICS

All-trans retinoic acid is an endogenous metabolite of vitamin A and is normally present in plasma. Oral doses of all-trans retinoic acid are well absorbed and maximum plasma concentrations in normal volunteers are attained after 3 hours. There is a large inter-patient and intra-patient variation in absorption of all-trans retinoic acid. In plasma, all-trans retinoic acid is extensively bound to plasma proteins. Following peak levels, plasma concentrations decline with a mean elimination half-life of 0.7 hours. Plasma concentrations return to endogenous levels following a single 40 mg dose after 7 to 12 hours. No accumulation is seen after multiple doses and all-trans retinoic acid is not retained in body tissues.
Renal excretion of metabolites formed by oxidation and glucuronidation is a major route (60 %) of elimination. All-trans retinoic acid is isomerized to 13-cis retinoic acid and oxidized to 4-oxo-metabolites. These metabolites have longer half-lives than all-trans retinoic acid and may show some accumulation.
During continuous dosing a marked decrease in plasma concentration can occur, possibly due to cytochrome P-450 enzyme induction which increases clearance and decreases bioavailability after oral doses.
At present, there are no data in terms of interaction between ATRA and daunorubicin.

Pharmacokinetics in Special Situations
The requirement for dosage adjustment in patients with kidney or liver dysfunction has not been investigated. As a precautionary measure, the dose will be decreased to 25 mg/m²/day (see Dosage and administration).

4. INDICATIONS AND USAGE

Vesanoid is indicated for induction of remission in acute promyelocytic leukemia (APL; FAB classification AML-M3). Previously untreated patients as well as patients who relapse after standard chemotherapy (anthracycline and cytosine arabinoside or equivalent therapies) or patients who are refractory to any chemotherapy may be treated with all-trans retinoic acid. The association of chemotherapy to all-trans retinoic acid increases the duration of survival, reduces the risk of relapse compared to chemotherapy alone. Maintenance therapy is still under investigation, however a loss of responsiveness to all-trans retinoic acid has been reported among patients maintained on all-trans retinoic acid alone.

5. DOSAGE AND ADMINISTRATION

A total daily dose of 45 mg/m² body surface divided in two equal doses is recommended for oral administration to APL patients. This is approximately 8 capsules per adult dose. It is recommended that pediatric patients be treated with 45 mg/m² unless severe toxicity becomes apparent. Dose reduction should be particularly considered for children with intractable headache.
Treatment should be continued for 30 to 90 days until complete remission has been achieved.
Due to the lack of extensive information in case of renal and/or hepatic insufficiency, the dose will be decreased to 25 mg/m² as a precautionary measure.
After completion of remission, a consolidation chemotherapy including anthracycline and cytosine arabinoside should be initiated immediately; for example, three courses in 5 to 6 week intervals.
If there has been a remission with ATRA alone, it is not necessary to modify doses of ATRA if ATRA is used with chemotherapy.
The effect of food on the bioavailability of all-trans retinoic acid has not been characterized. Since the bioavailability of retinoids, as a class, is known to increase in the presence of food, it is recommended that all-trans retinoic acid be administered with a meal or shortly thereafter.

6. CONTRAINDICATIONS

Vesanoid is contraindicated for use in patients with known hypersensitivity to all-trans retinoic acid or any of its components.
All-trans retinoic acid is teratogenic. It is therefore contraindicated in pregnancy and nursing mothers (see Pregnancy, nursing mothers).
The use of all-trans retinoic acid in combination with vitamin A is contraindicated (see Interactions).

7. PRECAUTIONS

During clinical trials hyperleukocytosis has been frequently observed (75 %), sometimes associated with the "Retinoic Acid Syndrome" (RAS). RAS has been reported in many APL patients (up to 25 % in some clinical trials) treated with all-trans retinoic acid.
RAS is characterized by fever, dyspnea, acute respiratory distress, pulmonary infiltrates, hypotension, pleural and pericardial effusions, edema, weight gain, hepatic, renal and multi-organ failure.
RAS is frequently associated with hyperleukocytosis and may be fatal.
For those patients experiencing hyperleukocytosis when they receive all-trans retinoic acid alone, the RAS can be prevented by addition of full-dose anthracycline-based chemotherapy to the all-transretinoic acid regimen based on the white blood cell (WBC) count. The current therapeutic treatment recommendations are the following:
Immediate treatment of patients presenting with a WBC count of > 5 x 10^9/l at diagnosis or at any time with a combination of all-trans retinoic acid and chemotherapy.
Addition of full-dose chemotherapy to ATRA therapy in patients with a WBC of < 5 x 10^9/l at day 0 of the treatment with ATRA and if WBC counts become:
≥ 6 x 10^9/l at any time from day 1 to day 6 of treatment
and/or ≥ 10 x 10^9/l at any time from day 7 to day 10 of treatment
and/or ≥ 15 x 10^9/l at any time from day 11 to day 28 of treatment.
Treatment with dexamethasone (10 mg every 12 hours for up to maximum 3 days or until resolution of the symptoms), if the patient presents early clinical signs of the syndrome.
In cases of moderate and severe RAS, temporary interruption of all-trans retinoic acid therapy should be considered.
There is a risk of thrombosis (both venous and arterial) which may involve any organ system, during the first month of treatment (see undesirable effects). Therefore, caution should be exercised when treating patients with the combination of Vesanoid and anti-fibrinolytic agents, such as tranexamic acid, aminocaproic acid or aprotinin (see Interactions).
All-trans retinoic acid may cause intracranial hypertension/pseudotumor cerebri. The concomitant use of other agents known to cause intracranial hypertension/pseudotumor cerebri such as tetracyclines might increase the risk of this condition (see Interactions).
All-trans retinoic acid should be administered only to patients with APL under the strict supervision of a physician who is experienced in the treatment of hematological/oncological diseases.
Supportive care appropriate for patients with acute promyelocytic leukemia for example prophylaxis for bleeding and prompt therapy for infection, should be maintained during therapy with tretinoin. The patient's hematologic profile, coagulation profile, liver function test results, and triglyceride and cholesterol levels should be monitored frequently.
The ability to drive or operate machinery might be impaired in patients treated with all-trans retinoic acid, particularly if they are experiencing dizziness or severe headache.
Micro-dosed progesterone preparations ("minipill") may be an inadequate method of contraception during treatment with all-trans retinoic acid.

8. PREGNANCY, NURSING MOTHERS

All the measures listed below should be considered in relationship to the severity of the disease and the urgency of the treatment.

Pregnancy: All-trans retinoic acid is teratogenic. Its use is contraindicated in pregnant women and women who might become pregnant during or within one month of the cessation of treatment, unless the benefit of all-trans retinoic acid treatment outweighs the risk of fetal abnormalities due to the severity of the patient's condition and the urgency of treatment. There is an extremely high risk for any exposed fetus that a deformed infant will result if pregnancy occurs while taking all-trans retinoic acid, irrespective of the dose or duration of the treatment. Therapy with all-trans retinoic acid should only be started in female patients of child-bearing age if each of the following conditions is met:
She is informed by her physician of the hazards of becoming pregnant during and one month after treatment with all-trans retinoic acid.
She is willing to comply with the mandatory contraception measures. It is absolutely essential that every woman of child-bearing potential who is to undergo treatment with all-trans retinoic acid uses effective contraception during and for one month after discontinuation of treatment with all-trans retinoic acid.
Pregnancy tests must be performed at monthly intervals during therapy.
In spite of these precautions, should pregnancy occur during treatment with all-trans retinoic acid or up to one month after its discontinuation, there is a high risk of severe malformation of the fetus, particularly when all-trans retinoic acid was given during the first trimester of pregnancy.

Lactation: Nursing must be discontinued if therapy with all-trans retinoic acid is initiated.

9. UNDESIRABLE EFFECTS

In patients treated with the recommended daily doses of all-trans retinoic acid the most frequent undesirable effects consist with the signs and symptoms of the hypervitaminosis A syndrome, which all-trans retinoic acid shares with other retinoids.
Skin: dryness, erythema and rash, pruritus, sweating, hair loss, genital ulceration and Sweet's syndrome have been reported uncommonly. Erythema nodosum has been reported rarely.
Mucous membranes: cheilitis, dryness of mouth, nose, conjunctiva and other mucous membranes, without or with inflammatory symptoms.
Central nervous system: headache, intra-cranial hypertension / pseudotumor cerebri (mainly in children), fever, shivering, dizziness, confusion, anxiety, depression, paresthesias, insomnia, malaise.
Neuro-sensory system: vision and hearing disorders.
Musculo-skeletal system: bone pain, chest pain. Myositis has been reported rarely.
Gastrointestinal tract: nausea, vomiting, abdominal pain, constipation, diarrhea, diminished appetite, pancreatitis.
Metabolic, hepatic and renal dysfunctions: elevation in serum triglycerides, cholesterol, transaminases (ALAT, ASAT), creatinine. Occasional cases of hypercalcemia have been reported.
Respiratory system: dyspnea, respiratory insufficiency, pleural effusion, asthma-like syndrome.
Cardiovascular system: arrhythmias, flushing, edema. Cases of thrombosis (both venous and arterial) involving various sites (e.g. cerebrovascular accident, myocardial infarction, renal infarct) have been reported uncommonly (see Precautions).
Hematologic: Thrombocytosis has been reported rarely. Marked basophilia with or without symptomatic hyperhistaminemia has been reported rarely, mainly in patients with the rare APL variant associated with basophilic differentiation.
Others: Vasculitis, predominantly involving the skin, has been reported rarely.
The decision to interrupt or continue therapy should be based on an evaluation of the benefit of the treatment versus the severity of the side effects.
Retinoic acid syndrome in APL patients: The signs, symptoms and manifestations of this potentially fatal syndrome, as well as its prevention and therapy have been described above (see Precautions).
Teratogenicity: See Pregnancy, nursing mothers.
There is limited safety information on the use of tretinoin in children. There have been some reports of increased toxicity in children treated with tretinoin, particularly increased pseudotumor cerebri.

10. INTERACTIONS

As all-trans retinoid acid is metabolized by the hepatic P450 system, there is the potential for alteration of pharmacokinetics parameters in patients administered concomitant medications that are also inducers or inhibitors of this system. Medications that generally induce hepatic P450 enzymes include rifampicin, glucocorticoids, phenobarbital and pentobarbital. Medications that generally inhibit hepatic P450 enzymes include ketoconazole, cimetidine, erythromycin, verapamil, diltiazem and cyclosporine. There are no data to suggest that co-use with these medications increases or decreases either efficacy or toxicity of all-trans retinoic acid. There are no data on a possible pharmacokinetic interaction between all-trans retinoic acid and daunorubicin and AraC.
Antifibrinolytic agents such as tranexamic acid, aminocaproic acid and aprotinin: Cases of fatal thrombotic complications have been reported rarely in patients concomitantly treated with all-trans retinoic acid and anti-fibrinolytic agents. Therefore, caution should be exercised when administering all-trans retinoic acid concomitantly with these agents (see Precautions).
Agents known to cause intracranial hypertension/pseudotumor cerebri such as tetracyclines: All-trans retinoic acid may cause intracranial hypertension/pseudotumor cerebri. Concomitant administration of all-trans retinoic acid and agents known to cause intracranial hypertension/pseudotumor cerebri as well might increase the risk of this condition (see Precautions).
Contraindicated drug associations (see Contraindications)
Vitamin A: As the other retinoids, all-trans retinoic acid must not be administered in combination with vitamin A because symptoms of hypervitaminosis A could be aggravated.

11. OVERDOSAGE

In case of overdose with all-trans retinoic acid, reversible signs of hypervitaminosis A (headache, nausea, vomiting, mucocutaneous symptoms) can appear. The recommended dose in acute promyelocytic leukemia is one quarter of the maximum tolerated dose in solid tumor patients and below the maximum tolerated dose in children.
There is no specific treatment in the case of an overdose; however, it is important that the patient be treated in a special hematological unit.

12. STORAGE

Bottles: Keep the bottle tightly closed; protect capsules from light; do not store above 30 °C.
This medicine should not be used after the expiration date (EXP) shown on the outer pack.

13. PACKS

Capsules 10 mg	100

Medicine: keep out of reach of children

Current at August 2013

Made for CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Mesekenhagen, Germany
by Catalent Germany Eberbach GmbH, Eberbach, Germany

Vesanoid®

Tretinoína

Categoría
Inductor de la diferenciación

1. COMPOSICIÓN

Principio activo: ácido holo-trans-retinoico (tretinoína).
Forma farmacéutica: cápsula de 10 mg.
Excipientes: Contenido de la cápsula: cera amarilla, aceite de soja hidrogenado, aceite de soja parcialmente hidrogenado, aceite de soja. Cubierta de la cápsula: gelatina, glicerol, Karion (sorbitol, manitol, almidón), dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo.

2. PROPIEDADES Y EFECTOS

El ácido holo-trans-retinoico es un metabolito natural del retinol y pertenece al grupo de los retinoides, que incluye análogos naturales y sintéticos. En los estudios in vitro con el ácido holo-trans-retinoico, se ha demostrado una inducción de la diferenciación y una inhibición de la proliferación en las líneas celulares hematopoyéticas transformadas, incluidas las líneas celulares de la leucemia mieloide humana. No se conoce el mecanismo de acción en la leucemia promielocítica aguda (LPA), pero puede tratarse de una alteración en la fijación del ácido holo-trans-retinoico al receptor nuclear del ácido retinoico (RAR), ya que el receptor alfa del ácido retinoico se altera al fusionarse con una proteína llamada PML.

3. FARMACOCINÉTICA

El ácido holo-trans-retinoico es un metabolito endógeno de la vitamina A, presente en el plasma en condiciones normales. Las dosis orales de ácido holo-trans-retinoico se absorben bien; en los voluntarios sanos, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzaron después de 3 horas. La absorción del ácido holo-trans-retinoico está sujeta a una gran variabilidad, tanto interindividual como intraindividual. Se une ampliamente a las proteínas plasmáticas. Tras alcanzar los niveles máximos, las concentraciones plasmáticas descienden con una semivida media de eliminación de 0,7 horas. Después de una dosis única de 40 mg, las concentraciones plasmáticas vuelven a los niveles endógenos en un plazo de 7 a 12 horas. No se ha descrito acumulación tras la administración de dosis múltiples, y los tejidos corporales tampoco retienen el ácido holo-trans-retinoico.
La excreción renal de los metabolitos formados por oxidación y glucuronidación es una importante (60 %) vía de eliminación. El ácido holo-trans-retinoico se isomeriza a ácido 13-cis-retinoico y se oxida a metabolitos 4-oxo. La semivida de estos metabolitos es más prolongada que la del ácido holo-trans-retinoico, y puede producirse un cierto grado de acumulación.
Durante la administración de dosis múltiples puede producirse un fuerte descenso en la concentración plasmática, posiblemente debido a una inducción enzimática del sistema citocromo P-450, que aumenta el aclaramiento y disminuye la biodisponibilidad de las dosis por vía oral. Hasta el momento no se dispone de datos sobre una posible interacción entre el ácido holo-trans-retinoico y la daunorrubicina.

Farmacocinética en situaciones clínicas especiales
No se ha investigado aún la necesidad de ajustar o no la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática o renal. Como medida preventiva, debe disminuirse la dosis a 25 mg/m² de super ficie corporal/día (véase el subapartado *Posología*).

4. INDICACIONES Y POSIBILIDADES DE EMPLEO

Vesanoid debe emplearse para inducir la remisión en la leucemia promielocítica aguda (LPA; clasificación de la FAB: LMA-M3). Pueden recibir tratamiento con el ácido holo-trans-retinoico los pacientes no tratados previamente, así como los pacientes que han recaído o no han respondido a la quimioterapia habitual (antraciclina y arabinósido de citosina o un tratamiento equivalente). Existen datos indicativos de que la asociación de quimioterapia y ácido holo-trans-retinoico puede prolongar la supervivencia y disminuir el riesgo de recidiva en comparación con la quimioterapia sola. Aunque el tratamiento de mantenimiento está todavía en fase de investigación, se ha descrito una pérdida de la sensibilidad al ácido holo-trans-retinoico en los pacientes mantenidos con ácido holo-trans-retinoico solo.

5. POSOLOGÍA

En los pacientes con LPA se recomienda una dosis diaria total de 45 mg/m² de super ficie corporal por vía oral, dividida en dos tomas iguales. En los adultos, equivale a aproximadamente 8 cápsulas por dosis. La misma dosis se recomienda también para los niños, salvo que aparezca toxicidad grave. La conveniencia de reducir la dosis deberá considerarse particularmente en los niños que sufran cefaleas rebeldes al tratamiento.
El tratamiento se ha de continuar durante 30-90 días, hasta alcanzar la remisión completa.
Como medida de precaución, debido a la escasa información disponible en los pacientes con insuficiencia renal o hepática, la dosis se reducirá a 25 mg/m² en estos pacientes.
Una vez alcanzada la remisión completa, se procederá de inmediato a una quimioterapia de consolidación con antraciclina y arabinósido de citosina; por ejemplo, tres series a intervalos de 5-6 semanas.
Si se ha producido una remisión con ácido holo-trans-retinoico solo, no es necesario modificar su dosis en caso de utilizarlo junto con quimioterapia.
No se ha determinado aún el efecto de los alimentos sobre la biodisponibilidad del ácido holo-trans-retinoico. Dado que se sabe que la biodisponibilidad de los retinoides, como grupo farmacológico, aumenta en presencia de los alimentos, se recomienda administrar el ácido holo-trans-retinoico durante las comidas o inmediatamente después de ellas.

6. CONTRAINDICACIONES

Vesanoid está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al ácido holo-trans-retinoico o a cualquiera de sus componentes.
El ácido holo-trans-retinoico es teratógeno; por tanto, está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (v. Embarazo).
Está contraindicado el uso de ácido holo-trans-retinoico en combinación con vitamina A (v. Interacciones)

7. PRECAUCIONES

En los ensayos clínicos se ha observado con frecuencia hiperleucocitosis (75 %), a veces asociada al "síndrome del ácido retinoico". Este síndrome, descrito en muchos pacientes con LPA (hasta un 25 % en algunos centros) tratados con ácido holo-trans-retinoico, se caracteriza por fiebre, disnea, insuficiencia respiratoria aguda, infiltrados pulmonares, hiperleucocitosis, hipotensión arterial, derrame pleural, edema, aumento de peso, insuficiencia hepática, insuficiencia renal y fracaso multiorgánico.
Si no se trata, el síndrome puede causar la muerte del paciente.
En los pacientes tratados con ácido holo-trans-retinoico solo que presenten hiperleucocitosis, la prevención del "síndrome del ácido retinoico" se llevará a cabo asociando quimioterapia en dosis plenas con antraciclina al tratamiento con ácido holo-trans-retinoico según el recuento de leucocitos.
La pauta terapéutica actualmente recomendada es la siguiente:
Tratamiento inmediato con la asociación de ácido holo-trans-retinoico y quimioterapia en los pacientes con recuento de leucocitos > 5 x 10^9/l en el momento del diagnóstico o en cualquier momento.
Adición de la quimioterapia con dosis plenas al tratamiento con ácido holo-trans-retinoico en los pacientes con recuento de leucocitos < 5 x 10^9/l el día 0 del tratamiento con ácido holo-trans-retinoico y si el recuento de leucocitos es:
≥ 6 x 10^9/l en cualquier momento entre los días 1 y 6 de tratamiento
y/o ≥ 10 x 10^9/l entre los días 7 y 10 de tratamiento
y/o ≥ 15 x 10^9/l entre los días 11 y 28 de tratamiento.
Tratamiento con dexametasona (10 mg/12 h durante tres días como máximo o hasta la resolución de los síntomas) si el paciente presenta signos clínicos precoces del síndrome del ácido retinoico.
Durante el primer mes de tratamiento existe riesgo de trombosis (venosas y arteriales), que pueden afectar a cualquier sistema de órganos (v. Efectos secundarios).
El ácido holo-trans-retinoico puede causar hipertensión intracraneal (seudotumor cerebral). El uso simultáneo de otros compuestos causantes de hipertensión intracraneal, como las tetraciclinas, puede incrementar el riesgo de sufrir este trastorno (v. Interacciones).
El AHTR sólo debe administrarse a pacientes con LPA bajo la supervisión estricta de un médico experimentado en el tratamiento de las enfermedades hematológicas u oncológicas.
Durante el tratamiento con tretinoína deben mantenerse las medidas apropiadas para los pacientes con leucemia promielocítica aguda, como la prevención de las hemorragias y el tratamiento rápido de las infecciones. Deben controlarse con frecuencia el perfil hematológico, el perfil de coagulación, los resultados de las pruebas de la función hepática y los niveles de triglicéridos y colesterol.
La capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas puede verse afectada negativamente en los pacientes tratados con ácido holo-trans-retinoico, especialmente si presentan mareos o cefalea grave.
Las preparaciones de progesterona microdosificada ("minipíldora") pueden ser un método anticonceptivo inadecuado durante el tratamiento con ácido holo-trans-retinoico.

8. EMBARAZO Y LACTANCIA

Todas las medidas que se comentan a continuación deben considerarse en relación con la gravedad de la enfermedad y la urgencia del tratamiento.

Embarazo: El ácido holo-trans-retinoico es teratógeno. Su empleo está contraindicado en las embarazadas y en las mujeres que pudieran quedar embarazadas durante el tratamiento o hasta un mes después de acabar el mismo, a menos que el beneficio del tratamiento con el ácido holo-trans-retinoico supere al riesgo de malformaciones fetales debido a la gravedad de la enfermedad de la paciente o a la urgencia del tratamiento. Si se produce un embarazo mientras se toma ácido holo-trans-retinoico, el riesgo de que nazca un recién nacido malformado es muy alto, independientemente de la dosis y la duración del tratamiento. En las pacientes de sexo femenino sólo se iniciará un tratamiento con ácido holo-trans-retinoico si se cumplen las siguientes condiciones:
Ha recibido información médica sobre los peligros de quedar embarazada durante el tratamiento o durante el primer mes después de su interrupción.
Se compromete a utilizar las medidas anticonceptivas obligatorias. Es absolutamente fundamental que toda mujer en edad fértil que inicie un tratamiento con ácido holo-trans-retinoico utilice un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta un mes después de suspenderlo.
Debe practicarse una prueba de embarazo cada mes mientras dure el tratamiento.
Si a pesar de todas estas precauciones se produce un embarazo durante el tratamiento con ácido holo-trans-retinoico o hasta un mes después de haberlo suspendido, existe gran riesgo de malformación grave para el feto, sobre todo si el AHTR se administró durante el primer trimestre de la gestación.

Lactancia: La lactancia debe interrumpirse si se inicia un tratamiento con ácido holo-trans-retinoico.

9. EFECTOS SECUNDARIOS

En los pacientes tratados con las dosis diarias recomendadas de ácido holo-trans-retinoico, los efectos secundarios más frecuentes coinciden con los signos y síntomas del síndrome de la hipervitaminosis A, que el ácido holo-trans-retinoico comparte con los demás retinoides.
Efectos dermatológicos: sequedad, eritema, exantema, prurito, sudación, alopecia; úlceras genitales y el syndrome de Sweet se han notificado raramente.
Efectos sobre las mucosas: queilitis y sequedad de mucosas (boca, nariz, conjuntiva, etc.), con o sin síntomas inflamatorios.
Efectos sobre el SNC: cefalea, hipertensión intracraneal, seudotumor cerebral (sobre todo en los niños), fiebre, escalofríos, mareo, confusión, ansiedad, depresión, parestesias, insomnio y malestar general.
Efectos neurosensitivos: alteraciones visuales y auditivas.
Efectos sobre el aparato locomotor: dolor óseo, dolor torácico.
Efectos gastrointestinales: náuseas y vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, anorexia, pancreatitis.
Efectos metabólicos, hepáticos y renales: elevación de las concentraciones séricas de triglicéridos, colesterol, transaminasas (ALAT, ASAT) y creatinina; se han notificado asimismo casos aislados de hipercalcemia.
Efectos respiratorios: disnea, insuficiencia respiratoria, derrame pleural, síndrome pseudoasmático.
Efectos cardiovasculares: arritmias cardíacas, sofocos, edema. También se han registrado raras veces (v. Precauciones) casos de trombosis (venosas y arteriales) de diversa localización (por ejemplo: accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, infarto renal).
Estas reacciones adversas no parecen ser permanentes ni irreversibles. La decisión de interrumpir o continuar el tratamiento dependerá de la evaluación de los beneficios del tratamiento frente a la gravedad de los efectos secundarios.
El "síndrome del ácido retinoico" en los pacientes con LPA: Los signos, síntomas y manifestaciones de este síndrome potencialmente mortal, así como su prevención y tratamiento, se han descrito anteriormente (v. Precauciones).
Teratogenicidad: v. Embarazo.
Se dispone de información limitada acerca del uso de tretinoína en niños. Se han registrado algunos casos de aumento de la toxicidad, especialmente el pseudotumor cerebral.

10. INTERACCIONES

Dado que el ácido holo-trans-retinoico es metabolizado por el sistema hepático P-450, es posible que los pacientes en tratamiento concomitante con medicamentos que también estimulan o inhiben este sistema, presenten alteraciones de los parámetros farmacocinéticos. Entre los medicamentos que generalmente estimulan las enzimas hepáticas P450 se encuentran la rifampicina, los glucocorticoides, el fenobarbital y el pentobarbital. Entre los inhibidores de las enzimas hepáticas P450 se encuentran el ketoconazol, la cimetidina, la eritromicina, el verapamilo, el diltiazem y la ciclosporina. No se sabe si el uso concomitante de estos medicamentos aumenta o disminuye la eficacia o toxicidad del ácido holo-trans-retinoico. No se dispone de datos acerca de una posible interacción farmacocinética entre el ácido holo-trans-retinoico y la daunorrubicina o el arabinósido de citosina.
Antifibrinolíticos como el ácido tranexámico, el ácido aminocaproico y la aprotinina: Aunque raramente, se han descrito complicaciones trombóticas mortales en pacientes tratados simultáneamente con ácido holo-trans-retinoico y antifibrinolíticos. Por tanto, la administración concomitante de ácido holo-trans-retinoico y tales compuestos exige precaución (v. Precauciones).
Asociaciones farmacológicas contraindicadas (v. Contraindicaciones)
Compuestos conocidos como causantes de hipertensión intracraneal (seudotumor cerebral), como las tetraciclinas:
El ácido holo-trans-retinoico puede causar hipertensión intracraneal (seudotumor cerebral). La administración simultánea de ácido holo-trans-retinoico y compuestos conocidos como causantes también de hipertensión intracraneal (seudotumor cerebral) podría incrementar el riesgo de sufrir este trastorno (v. Precauciones).
Vitamina A: al igual que otros retinoides, el ácido holo-trans-retinoico no debe administrarse en combinación con la vitamina A, porque los síntomas de hipervitaminosis A podrían agravarse.

11. SOBREDOSIS

En caso de sobredosis de ácido holo-trans-retinoico, pueden aparecer signos reversibles de hipervitaminosis A (cefalea, náuseas, vómitos, síntomas mucocutáneos). En los pacientes con leucemia promielocítica aguda se recomienda administrar un 25 % de la dosis máxima tolerada y en los niños, una dosis inferior a la dosis máxima tolerada.
No existe tratamiento específico para la intoxicación por el ácido holo-trans-retinoico, aunque es importante atender al paciente en un servicio de hematología.

12. OBSERVACIONES

Almacenamiento
Frascos: deben mantenerse bien cerrados; protéjanse las cápsulas de la luz; no conservar a una temperatura superior a 30 °C.
Este medicamento sólo podrá utilizarse hasta la fecha de caducidad señalada con EXP en el envase exterior.

13. PRESENTACIÓN

Cápsulas de 10 mg	100

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños

Información de agosto de 2013

Fabricado para CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Mesekenhagen, Alemania
por Catalent Germany Eberbach GmbH, Eberbach, Alemania

Vesanoid®

Tretinoin

Kategorie
Mittel zur Induktion der Zelldifferenzierung

1. ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: all-trans-Retinsäure (Tretinoin).
Galenische Form: Kapseln zu 10 mg.
Hilfsstoffe: Kapselinhalt: gelbes Bienenwachs, hydriertes Sojaöl, teilweise hydriertes Sojaöl, Sojaöl. Kapsel: Gelatine, Glycerin, Karion (Sorbit, Mannit, Stärke), Titandioxid, Eisenoxidgelb, Eisenoxidrot.

2. EIGENSCHAFTEN, WIRKUNGEN

All-trans-Retinsäure ist ein natürlicher Metabolit von Retinol und zählt zur Präparateklasse der Retinoide, die natürliche und synthetische Analoga umfassen. Bei transformierten hämopoetischen Zelllinien, einschliesslich Zelllinien der myeloischen Leukämie des Menschen, induzierte all-trans-Retinsäure in vitro die Zelldifferenzierung und hemmte die Zellproliferation. Der Wirkungsmechanismus bei der akuten Promyelozytenleukämie (APL) ist nicht bekannt. Er beruht möglicherweise auf einer veränderten Bindung von all-trans-Retinsäure an einen nukleären Retinsäure-Rezeptor (RAR), wenn der α-Rezeptor der Retinsäure durch Fusion mit einem als PML bezeichneten Protein verändert ist.

3. PHARMAKOKINETIK

All-trans-Retinsäure ist ein endogener Metabolit von Vitamin A, der normalerweise im Plasma vorhanden ist. Orale Dosen von all-trans-Retinsäure werden gut resorbiert, und die maximalen Plasmakonzentrationen werden bei gesunden Probanden nach drei Stunden erreicht. Die Resorption von all-trans-Retinsäure kann bei ein und demselben Patienten oder von Patient zu Patient stark variieren. Im Plasma ist all-trans-Retinsäure grösstenteils an Plasmaproteine gebunden. Die Plasmawerte nehmen nach Spitzenkonzentrationen mit einer durchschnittlichen Halbwertzeit von 0,7 Stunden ab. Nach Verabreichung einer Einzeldosis von 40 mg kehrt die Plasmakonzentration nach sieben bis zwölf Stunden wieder auf endogene Werte zurück. Es wird keine Kumulation nach Mehrfachdosierung beobachtet, und all-trans-Retinsäure wird nicht in Körpergeweben gespeichert.
Die Elimination erfolgt hauptsächlich (zu 60 %) über die Nieren in Form von Metaboliten, die durch Oxidation und Glukuronidierung gebildet werden. All-trans-Retinsäure wird zu 13-cis-Retinsäure isomerisiert und zu 4-oxo-Metaboliten oxidiert. Diese Metaboliten haben eine längere Halbwertzeit als all-trans-Retinsäure und können zu einer gewissen Kumulation führen.
Bei kontinuierlicher Dosierung kann die Plasmakonzentration deutlich abnehmen, möglicherweise aufgrund der Induktion des Enzyms Cytochrom P-450, die nach oraler Verabreichung die Clearance erhöht und die Bioverfügbarkeit vermindert.
Gegenwärtig liegen keine Angaben über eine Interaktion zwischen all-trans-Retinsäure und Daunorubicin vor.

Kinetik in besonderen Situationen
Es wurde nicht untersucht, ob bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz Dosisanpassungen notwendig sind. Vorsichtshalber sollte die Tagesdosis auf 25 mg/m² Körperoberfläche reduziert werden (siehe Dosierung, Anwendung).

4. INDIKATIONEN, ANWENDUNGSMÖGLICHKEITEN

Vesanoid wird zur Induktion der Remission bei akuter Promyelozytenleukämie (APL; FAB-Klassifikation AML-M3) angewendet. Sowohl nicht vorbehandelte Patienten als auch Patienten, bei denen unter der üblichen Chemotherapie (Anthracycline und Cytarabin oder eine entsprechende Therapie) ein Rezidiv aufgetreten ist oder die auf eine Chemotherapie nicht ansprechen, können mit all-trans-Retinsäure behandelt werden. Es gibt Daten, die zeigen, dass die Kombination von Chemotherapie und all-trans Retinsäure die Überlebensdauer verlängern kann und das Risiko eines Rezidivs im Vergleich zur Chemotherapie allein verringern kann. Die Erhaltungstherapie wird zurzeit noch geprüft, doch wurde bei Patienten, die eine Erhaltungstherapie mit all-trans-Retinsäure allein erhielten, ein vermindertes Ansprechen auf all-trans-Retinsäure beobachtet.

5. DOSIERUNG, ANWENDUNG

Bei APL-Patienten wird die orale Verabreichung einer täglichen Gesamtdosis von 45 mg/m² Körperoberfläche, aufgeteilt auf zwei gleiche Dosen, empfohlen. Dies entspricht einer Erwachsenendosis von zirka 8 Kapseln. Es wird empfohlen, pädiatrische Patienten mit 45 mg/m² zu behandeln, solange keine schweren Nebenwirkungen auftreten. Besonders bei Kindern mit hartnäckigen Kopfschmerzen sollte eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden.
Die Behandlung ist während 30 bis 90 Tagen fortzuführen, bis eine Vollremission eintritt.
Da keine umfassende Information über Patienten mit Nieren- und/oder Leberinsuffizienz vorliegt, sollte die Dosis vorsichtshalber auf 25 mg/m² Körperoberfläche reduziert werden.
Nachdem die Remission erreicht ist, sollte sogleich eine Konsolidierungs-Chemotherapie mit Anthracyclinen und Cytarabin eingeleitet werden, beispielsweise mit drei Zyklen im Abstand von fünf bis sechs Wochen.
Falls mit all-trans-Retinsäure allein eine Remission eingetreten ist, besteht keine Notwendigkeit, die Dosierung von all-trans-Retinsäure anzupassen, wenn diese zusammen mit einer Chemotherapie angewandt wird.
Der Einfluss von Nahrung auf die Bioverfügbarkeit von all-trans-Retinsäure wurde nicht untersucht. Da jedoch bekannt ist, dass die Bioverfügbarkeit von Substanzen aus der Klasse der Retinoide durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme erhöht wird, wird empfohlen, all-trans-Retinsäure während oder kurz nach einer Mahlzeit einzunehmen.

6. KONTRAINDIKATIONEN

Vesanoid ist bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen all-trans-Retinsäure oder irgendeinen Bestandteil des Medikaments kontraindiziert.
All-trans-Retinsäure ist teratogen. Sie ist daher während der Schwangerschaft und bei stillenden Müttern kontraindiziert (siehe Schwangerschaft, Stillzeit).
Die Verwendung von all-trans-Retinsäure in Kombination mit Vitamin A ist kontraindiziert (siehe Interaktionen).

7. VORSICHTSMASSNAHMEN

In klinischen Studien wurde häufig (in 75 % der Fälle) eine Hyperleukozytose beobachtet, die manchmal mit dem sogenannten Retinsäuresyndrom (Retinoic Acid Syndrome, RAS) einherging. Ein RAS wurde bei vielen mit all-trans-Retinsäure behandelten Patienten mit APL (in manchen klinischen Prüfungen bis zu 25 %) beobachtet.
Charakteristisch für ein RAS sind Fieber, Dyspnoe, akute Atemnot, Lungeninfiltrate, Hyperleukozytose, Hypotonie, Pleuraergüsse, Ödeme, Gewichtszunahme, Leber-, Nieren- und Multiorganversagen.
Unbehandelt kann dieses Syndrom zum Tode führen.
Bei Patienten, die während der alleinigen Behandlung mit all-trans-Retinsäure eine Hyperleukozytose erleiden, lässt sich das RAS verhindern, indem – gestützt auf die Leukozytenzählung – zusätzlich zur Behandlung mit all-trans-Retinsäure eine Chemotherapie auf Anthracyclin-Basis in voller Dosierung verabreicht wird. Für die Therapie gelten zurzeit die folgenden Empfehlungen:
Sofortige Behandlung von Patienten mit einer Leukozytenzählung von > 5 x 10⁹/l bei der Diagnose oder zu jedem anderen Zeitpunkt, und zwar mit einer Kombination von all-trans-Retinsäure und einer Chemotherapie.
Zusätzliche Verabreichung einer Chemotherapie in voller Dosierung zur Behandlung mit all-trans-Retinsäure bei Patienten mit einer Leukozytenzählung von < 5 x 10⁹/l unmittelbar vor Beginn der Therapie mit all-trans-Retinsäure sowie bei folgendem Verlauf der Leukozytenzählung:
≥ 6 x 10⁹/l zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen dem 1. und 6. Behandlungstag
und/oder ≥ 10 x 10⁹/l zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen dem 7. und 10. Behandlungstag
und/oder ≥ 15 x 10⁹/l zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen dem 11. und 28. Behandlungstag.
Behandlung mit Dexamethason (10 mg alle 12 Stunden während höchstens 3 Tagen oder bis zum Abklingen der Symptome), falls beim Patienten klinische Frühsymptome des Syndroms vorliegen.
Im ersten Behandlungsmonat besteht ein Thromboserisiko (sowohl venös als auch arteriell), das irgendein Organsystem betreffen kann (siehe Unerwünschte Wirkungen).
All-trans-Retinsäure kann zu intrakranieller Druckerhöhung/Pseudo-tumor cerebri führen. Die gleichzeitige Verwendung anderer Präparate, die bekanntermassen zu intrakranieller Druckerhöhung/Pseudo-tumor cerebri führen, wie beispielsweise Tetracycline, kann das Risiko bezüglich dieser Erkrankung erhöhen (siehe Interaktionen).
All-trans-Retinsäure sollte nur unter ständiger Aufsicht eines Arztes, der Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen/onkologischen Erkrankungen besitzt, an APL-Patienten verabreicht werden.
Bei Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie sind während der Therapie mit Tretinoin unterstützende Massnahmen angezeigt, z.B. Blutungsprophylaxe und umgehende Behandlung von Infektionen. Blutbild, Gerinnungsstatus, Leberfunktionswerte sowie Triglycerid- und Cholesterinspiegel dieser Patienten sollten häufig kontrolliert werden.
Die Fähigkeit, Fahrzeuge zu lenken und Maschinen zu bedienen, kann während der Behandlung mit all-trans-Retinsäure beeinträchtigt sein, vor allem wenn die Patienten an Schwindel oder starken Kopfschmerzen leiden.
Kontrazeptiva mit alleiniger, niedrig dosierter Gestagenkomponente („Minipille") sind als Verhütungsmittel während einer Behandlung mit all-trans-Retinsäure unter Umständen nicht geeignet.

8. SCHWANGERSCHAFT, STILLZEIT

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

> Schwangerschaft: All-trans-Retinsäure ist teratogen. Ihre Verwendung ist bei schwangeren Frauen und bei Frauen, die unter der Behandlung mit all-trans-Retinsäure oder einen Monat nach Ende einer solchen Behandlung schwanger werden könnten, kontraindiziert, es sei denn, dass der Nutzen der Behandlung mit all-trans-Retinsäure das Risiko für fetale Missbildungen überwiegt, wenn der Schweregrad der Erkrankung und die Dringlichkeit der Behandlung in Betracht gezogen werden. Für jeden Fetus besteht ein sehr hohes Risiko für Missbildungen, wenn während der Einnahme von all-trans-Retinsäure – unabhängig von der Höhe der Dosis und der Dauer der Einnahme – eine Schwangerschaft eintritt oder besteht. Daher darf die Behandlung mit all-trans-Retinsäure bei Frauen im gebärfähigen Alter nur durchgeführt werden, wenn alle im folgenden aufgeführten Vorsichtsmassnahmen beachtet wurden:
> Die Patientin wurde von ihrem Arzt über die Gefahren bei Eintritt einer Schwangerschaft während und bis zu 1 Monat nach Beendigung der Behandlung mit all-trans-Retinsäure informiert.
> Sie ist einverstanden, die zwingend vorgeschriebenen Kontrazeptionsmassnahmen zuverlässig durchzuführen, d.h. eine zuverlässige Verhütungsmethode ohne Unterbrechung während und 1 Monat nach Beendigung der Behandlung mit all-trans-Retinsäure anzuwenden.
> Schwangerschaftstests müssen während der Therapie in monatlichen Abständen durchgeführt werden.
> Sollte trotz dieser Vorsichtsmassnahmen unter der Behandlung mit all-trans-Retinsäure oder bis zu 1 Monat nach Absetzen des Arzneimittels eine Schwangerschaft eintreten, besteht ein hohes Risiko für eine schwere fetale Missbildung, insbesondere wenn all-trans-Retinsäure im ersten Schwangerschaftstrimenon verabreicht wurde.

Stillzeit: Vor Beginn einer all-trans-Retinsäure-Therapie muss abgestillt werden.

9. UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN

Bei Patienten, die mit den empfohlenen täglichen Dosen von all-trans-Retinsäure behandelt werden, stimmen die häufigsten unerwünschten Wirkungen mit den Symptomen der A-Hypervitaminose überein, wie sie unter all-trans-Retinsäure und anderen Retinoiden auftritt.
Haut: Trockenheit, Erythem und Exanthem, Juckreiz, Schwitzen, Haarausfall; Genitalulzera und das Sweet Syndrome sind bei Patienten, die mit Vesanoid behandelt wurden, selten gemeldet worden.
Schleimhäute: Cheilitis, Trockenheit von Mund, Nase, Bindehaut und anderen Schleimhäuten, mit oder ohne Entzündungssymptome.
Zentralnervensystem: Kopfschmerzen, intrakranielle Druckerhöhung / Pseudotumor cerebri (hauptsächlich bei Kindern), Fieber, Schüttelfrost, Schwindel, Verwirrtheit, Angst, Depression, Parästhesien, Schlafstörungen, Unwohlsein.
Sensorik: Seh- und Hörstörungen.
Bewegungsapparat: Knochenschmerzen, Brustschmerzen.
Magen-Darm-Trakt: Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Obstipation, Diarrhöe, Appetitverlust, Pankreatitis.
Stoffwechselstörungen sowie Beeinträchtigung der Leber- und Nierenfunktion: Erhöhung der Serumtriglyceride, des Cholesterins, der Transaminasen (ALAT, ASAT) und des Creatinins.Vereinzelt wurden Fälle mit Hyperkalzämie gemeldet.
Respirationstrakt: Atemnot, respiratorische Insuffizienz, Pleuraerguss, Asthma-ähnliches Syndrom.
Herz-Kreislauf-System: Herzrhythmusstörungen, Hautrötung, Ödeme. Ausserdem sind vereinzelt Fälle von Thrombose (sowohl venöse als auch arterielle) mit unterschiedlicher Lokalisation (z.B. Apoplexie, Myokardinfarkt, Niereninfarkt) gemeldet worden (siehe Vorsichtsmassnahmen).
Diese unerwünschten Wirkungen scheinen keine bleibende oder irreversible Gefahr darzustellen. Der Entscheid, die Behandlung abzubrechen oder weiterzuführen, sollte sich auf eine Beurteilung des Nutzens der Therapie im Vergleich zum Schweregrad der Nebenwirkungen stützen.
Retinsäure-Syndrom bei Patienten mit APL: Die Symptomatik dieses potentiell letalen Syndroms sowie dessen Verhütung und Behandlung sind oben beschrieben worden (siehe Vorsichtsmassnahmen).
Teratogenität: Siehe Schwangerschaft, Stillzeit.
Zur Anwendung von Tretinoin bei Kindern liegen nur beschränkte Sicherheitsinformationen vor. Es liegen einzelne Meldungen über verstärkte Nebenwirkungen bei Kindern vor, die mit Tretinoin behandelt wurden, insbesondere über ein häufigeres Auftreten von Pseudotumor cerebri.

10. INTERAKTIONEN

Da all-trans-Retinsäure vom P450-Enzymsystem in der Leber metabolisiert wird, besteht die Gefahr einer Veränderung der pharmakokinetischen Parameter bei Patienten, die gleichzeitig mit anderen Medikamenten behandelt werden, die dieses System ebenfalls induzieren oder hemmen. Medikamente, die generell P450-Enzyme in der Leber induzieren, sind Rifampicin, Glukokortikoide, Phenobarbital und Pentobarbital. Medikamente, die P450-Enzyme generell hemmen, sind Ketoconazol, Cimetidin, Erythromycin, Verapamil, Diltiazem und Cyclosporin. Es liegen keine Daten vor, aus denen hervorgeht, dass eine gleichzeitige Verwendung dieser Medikamente die Wirksamkeit oder Verträglichkeit von all-trans-Retinsäure steigert oder herabsetzt. Es liegen keine Daten über eine mögliche pharmakokinetische Interaktion zwischen all-trans-Retinsäure und Daunorubicin oder Cytarabin vor.
Antifibrinolytika wie Tranexamsäure, Aminocapronsäure und Aprotinin: Seltene Fälle mit lebensbedrohlichen thrombotischen Komplikationen sind bei Patienten gemeldet worden, die gleichzeitig mit all-trans-Retinsäure und Antifibrinolytika behandelt wurden. Bei der gleichzeitigen Verabreichung von all-trans-Retinsäure mit diesen Präparaten ist daher Vorsicht geboten (siehe Vorsichtsmassnahmen).
Präparate, die bekanntermassen zu intrakranieller Druckerhöhung / Pseudotumor cerebri führen, wie beispielsweise Tetracycline:
All-trans-Retinsäure kann zu intrakranieller Druckerhöhung / Pseudotumor cerebri führen. Die gleichzeitige Verabreichung von all-trans-Retinsäure und von Präparaten, die bekanntermassen zu intrakranieller Druckerhöhung / Pseudotumor cerebri führen, kann das Risiko bezüglich dieser Erkrankung ebenfalls erhöhen (siehe Vorsichtsmassnahmen).
Kontraindizierte Arzneimittelkombinationen (siehe Kontraindikationen)
Vitamin A: Wie andere Retinoide darf all-trans-Retinsäure nicht in Kombination mit Vitamin A verabreicht werden, da sich Symptome einer A-Hypervitaminose verschlimmern könnten.

11. ÜBERDOSIERUNG

Bei einer Überdosierung von all-trans-Retinsäure können reversible Anzeichen einer A-Hypervitaminose (Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schleimhautsymptome) auftreten. Die empfohlene Dosis bei akuter Promyelozytenleukämie beträgt ein Viertel der tolerierten Höchstdosis für Patienten mit soliden Tumoren und liegt unter der tolerierten Höchstdosis für Kinder.
Eine spezielle Behandlung im Falle einer Überdosierung ist nicht bekannt, jedoch ist es wichtig, dass die Patienten in einer hämatologischen Abteilung behandelt werden.

12. SONSTIGE HINWEISE

Lagerung
Flaschen: Flaschen gut verschlossen halten; Kapseln vor Licht geschützt aufbewahren. Nicht über 30 °C lagern.
Das Medikament darf nur bis zu dem auf der Aussenpackung mit EXP bezeichneten Datum verwendet werden.

13. PACKUNGEN

Kapseln zu 10 mg	100

Arzneimittel: Für Kinder unerreichbar aufbewahren

Stand der Information: August 2013

Hergestellt für CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Mesekenhagen, Deutschland
von Catalent Germany Eberbach GmbH, Eberbach, Deutschland

Vésanoïd®

Trétinoïne

Catégorie
Agent de différenciation

1. COMPOSITION

Principe actif: acide tout-trans rétinoïque (trétinoïne).
Forme galénique: capsules à 10 mg.
Excipients: Contenu de la capsule: cire d'abeille jaune, huile de soja hydrogénée, huile de soja partiellement hydrogénée, huile de soja. Enveloppe de la capsule: gélatine, glycérol, Karion (sorbitol, mannitol, amidon), dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge.

2. PROPRIÉTÉS, EFFETS

L'acide tout-trans rétinoïque est un métabolite naturel du rétinol. Il appartient à la classe des rétinoïdes, substances comprenant des analogues naturels et de synthèse. Des études réalisées in vitro avec l'acide tout-trans rétinoïque ont montré que ce dernier induit une différenciation des cellules et inhibe leur prolifération dans les lignées cellulaires hématopoïétiques transformées, y compris dans celles de la leucémie myéloïde chez l'homme. Dans la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP), le mécanisme d'action n'est pas connu, mais pourrait être dû à une modification de la liaison de l'acide tout-trans rétinoïque à l'un de ses récepteurs nucléaires (récepteur de l'acide rétinoïque = RAR), étant donné que le récepteur α de l'acide rétinoïque est modifié par fusion avec une protéine appelée PML.

3. PHARMACOKINETICS

L'acide tout-trans rétinoïque (ATTR) est un métabolite endogène de la vitamine A. Il est normalement présent dans le plasma. Administré par voie orale, il a une bonne absorption et sa concentration plasmatique maximale est atteinte, chez des sujets sains, 3 heures après la prise. L'absorption de l'acide tout-trans rétinoïque présente de grandes variations, d'un patient à un autre et chez un même patient. L'acide tout-trans rétinoïque a un très fort taux de liaison aux protéines plasmatiques. Après les pics, les concentrations plasmatiques diminuent avec une demi-vie d'élimination de 0,7 heure en moyenne. Les concentrations plasmatiques retrouvent leur niveau endogène 7 à 12 heures après l'administration d'une dose unique de 40 mg. Il ne se produit pas d'accumulation après administration répétée et l'acide tout-trans rétinoïque n'est pas retenu dans les tissus organiques.
L'excrétion rénale des métabolites formés par oxydation et glucuroconjugaison est la principale voie d'élimination (60 %). L'ATTR est transformé en isomère 13-cis et en métabolites 4-oxo. Ces métabolites ont une demi-vie plus longue que l'ATTR et peuvent s'accumuler dans une certaine mesure.
La concentration plasmatique peut diminuer de façon considérable lors d'administration continue. Il se peut que cette baisse soit due à une induction de l'activité du cytochrome P450, système enzymatique. Cette induction augmente la clairance et diminue la biodisponibilité après l'administration de doses orales.
A l'heure actuelle, il n'existe pas de données relatives à une interaction entre l'ATTR et la daunorubicine.

Cinétique dans des situations cliniques particulières
La nécessité d'adapter la posologie chez les patients souffrant de troubles rénaux ou hépatiques n'a pas été étudiée. A titre de précaution, la dose sera ramenée à 25 mg/m²/jour (voir sous Posologie, mode d'emploi).

4. INDICATIONS, CHAMPS D'APPLICATION

Le Vésanoïd est indiqué pour induire une rémission en cas de leucémie aiguë promyélocytaire (= LAP; code M3 dans la nomenclature franco-américano-britannique des leucémies aiguës myéloïdes, ou LAM). Les patients non traités antérieurement peuvent bénéficier de l'acide tout-trans rétinoïque au même titre que ceux présentant une rechute après chimiothérapie standard (anthracycline et cytosine arabinoside, ou traitements équivalents) ou une LAP rebelle à toute forme de chimiothérapie. L'association chimiothérapie/acide tout-trans rétinoïque prolonge la survie et réduit le risque de rechute par rapport à la utilisée seule. Le traitement d'entretien est encore à l'étude, mais une baisse de la réponse à l'acide tout-trans rétinoïque a été signalée chez des patients maintenus sous ATTR seul.

5. POSOLOGIE, MODE D'EMPLOI

Pour les patients souffrant de LAP, la dose journalière totale recommandée est de 45 mg/m² de surface corporelle, répartis en deux prises orales égales. Cela représente environ 8 capsules par adulte. Il est recommandé de traiter les enfants par 45 mg/m², à moins qu'une toxicité sévère apparaisse. Une réduction de la dose doit tout particulièrement être envisagée chez les enfants avec céphalées rebelles.
Le traitement doit être poursuivi pendant 30 à 90 jours, jusqu'à rémission complète.
A titre de précaution, la dose sera réduite à 25 mg/m² en cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique, faute d'informations suffisantes en la matière.
Après l'obtention d'une rémission complète, il convient d'instaurer immédiatement une chimiothérapie de consolidation comprenant anthracycline et cytosine arabinoside, par exemple sous forme de trois cycles espacés de 5 à 6 semaines.
En cas de rémission obtenue sous ATTR seul, il n'est pas nécessaire de modifier les doses d'ATTR si ce dernier est utilisé en association avec une chimiothérapie.
L'effet des aliments sur la biodisponibilité de l'acide tout-trans rétinoïque n'a pas été déterminé. Etant donné que la biodisponibilité des rétinoïdes, en tant que classe, augmente notoirement en présence de nourriture, il est recommandé d'administrer l'acide tout-trans rétinoïque avec les repas ou peu de temps après.

6. CONTRE-INDICATIONS

Le Vésanoïd est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'acide tout-trans rétinoïque ou à tout autre composant du produit.
L'acide tout-trans rétinoïque est tératogène. Il est donc contre-indiqué pendant la grossesse et la période d'allaitement (voir sous Grossesse, allaitement).
L'utilisation de l'acide tout-trans rétinoïque en association avec de la vitamine A est contre-indiquée (voir sous Interactions).

7. PRÉCAUTIONS

Au cours des études cliniques, une hyperleucocytose a fréquemment été observée (75 %), quelquefois en relation avec le syndrome des rétinoïdes (RAS). Le RAS a été signalé chez de nombreux patients (plus de 25 % dans certaines études cliniques) avec LAP traités par l'acide tout-trans rétinoïque. Le RAS se caractérise par les troubles suivants: fièvre, dyspnée, détresse respiratoire, infiltrats pulmonaires, hypotension, épanchements pleuraux et péricardiques, oedème, prise de poids, défaillance hépatique, rénale ou pluriorganique.
Le RAS est fréquemment associé à une hyperleucocytose et peut avoir une issue fatale.
Chez les patients présentant une hyperleucocyctose sous monothérapie par l'acide tout-trans rétinoïque, le RAS peut être prévenu par l'adjonction à l'acide tout-trans rétinoïque d'une chimiothérapie à pleine dose (à base d'anthracycline), en fonction de la formule leucocytaire. Voici quelles sont actuellement les recommandations thérapeutiques:
traitement immédiat - par une association d'acide rétinoïque tout-trans et d'une chimiothérapie - de patients dont le nombre de globules blancs est > 5 x 10⁹/l lors du diagnostic ou à tout autre moment;
adjonction d'une chimiothérapie à pleine dose au traitement par l'ATTR chez les patients dont le nombre de globules blancs passe de < 5 x 10⁹/l au jour 0 du traitement à
≥ 6 x 10⁹/l à un moment quelconque entre le jour 1 et le jour 6 du traitement
et/ou ≥ 10 x 10⁹/l à un moment quelconque entre le jour 7 et le jour 10 du traitement
et/ou ≥ 15 x 10⁹/l à un moment quelconque entre le jour 11 et le jour 28 du traitement;
Traitement par la dexaméthasone (10 mg toutes les 12 heures pendant 3 jours au maximum ou jusqu'à disparition des symptômes) si le patient présente des signes cliniques précoces du syndrome.
En cas de RAS modéré à sévère, une interruption temporaire du traitement par l'acide tout-trans rétinoïque doit être envisagée.
Au cours du premier mois de traitement, il existe un risque de thrombose (tant veineuse qu'artérielle) pouvant affecter n'importe quel système organique (voir sous Effets indésirables). La prudence est donc de rigueur lorsque des patients sont traités simultanément par Vesanoïd et des antifibrinolytiques tels que l'acide tranexamique, l'acide aminocaproïque ou l'aprotinine (voir sous Interactions).
L'acide tout-trans rétinoïque peut entraîner une augmentation de la pression intracrânienne. Ce risque peut donc être majoré lors de traitement concomitant par des agents connus pour provoquer un tel effet, telles les tétracyclines (voir sous Interactions).
L'acide tout-trans rétinoïque ne doit être administré aux patients souffrant de LAP que sous l'étroite surveillance d'un médecin expérimenté en matière de traitement des affections hématologiques/oncologiques.
Tout au long du traitement par la trétinoïne, les patients atteints de leucémie promyélocytaire doivent bénéficier de mesures de soutien appropriées, par exemple en matière de prévention des infections et de traitement immédiat des infections. La formule sanguine, les paramètres de la coagulation, les valeurs de la fonction hépatique ainsi que les taux de triglycérides et de cholestérol doivent être contrôlés fréquemment.
La capacité à conduire un véhicule ou à commander des machines peut être compromise chez les patients traités par l'acide tout-trans rétinoïque, en particulier chez ceux présentant des vertiges ou des céphalées sévères.
Les progestatifs seuls ("mini-pilule") pourraient être une méthode contraceptive inadaptée lors de traitement par l'acide tout-trans rétinoïque.

8. GROSSESSE, ALLAITEMENT

Toutes les mesures énumérées ci-après doivent être pesées face à la sévérité de la maladie et à l'urgence du traitement.

> Grossesse: l'acide tout-trans rétinoïque est tératogène. Son utilisation est contre-indiquée chez toute femme qui est enceinte ou qui pourrait le devenir au cours du traitement ou dans le mois qui suit son arrêt, à moins que le bénéfice du traitement par l'acide tout-trans rétinoïque l'emporte sur le risque d'anomalies foetales du fait de la sévérité de la maladie et de l'urgence thérapeutique. Pour chaque foetus, le risque de malformation est extrêmement élevé si une grossesse survient au cours d'un traitement par l'acide tout-trans rétinoïque, quelles qu'en soient la posologie et la durée. C'est pourquoi le traitement par l'acide tout-trans rétinoïque ne doit normalement être instauré chez une femme apte à la procréation que si toutes les conditions suivantes sont remplies:
> - La patiente a été informée par ses médecins des risques qu'implique la survenue d'une grossesse au cours du traitement ou durant le mois qui suit le traitement par l'acide tout-trans rétinoïque.
> - Elle est capable de se plier aux exigences impératives de la contraception. Il est absolument essentiel que toute femme qui est en âge de procréer et doit subir un traitement par l'acide tout-trans rétinoïque se soumette à une contraception efficace pendant toute la durée du traitement ainsi que pendant le mois suivant l'arrêt de ce dernier.
> - Des tests de grossesse doivent être effectués à 1 mois d'intervalle pendant la durée du traitement.
>
> Si, en dépit de ces précautions, une grossesse devait survenir pendant le traitement par l'acide tout-trans rétinoïque ou pendant le mois suivant son arrêt, le risque de sévères malformations chez le foetus serait très élevé, en particulier si l'acide tout-trans rétinoïque était donné pendant le premier trimestre de la grossesse.

Allaitement: en cas d'instauration d'un traitement par l'acide tout-trans rétinoïque, il faut arrêter l'allaitement.

9. EFFETS INDÉSIRABLES

Chez les patients traités par l'acide tout-trans rétinoïque aux doses quotidiennes recommandées, les effets indésirables les plus fréquents consistent en signes et symptômes du syndrome d'hypervitaminose A, que l'acide tout-trans rétinoïque partage avec d'autres rétinoïdes.
Peau: sécheresse cutanée, érythème et exanthème, prurit, sudation accrue, alopécie; ulcérations génitales et syndrome de Sweet ont été exceptionnellement signalés.
Un érythème noueux a été rapporté dans de rares cas.
Muqueuses: chéilite, sécheresse de la bouche, du nez, du tissu conjonctif et d'autres muqueuses, avec ou sans symptômes d'inflammation.
Système nerveux central: céphalées, hypertension intracrânienne (principalement chez l'enfant), fièvre, frissons, vertiges, confusion mentale, anxiété, dépression, paresthésies, insomnie, sensation de malaise.
Système neuro-sensoriel: troubles de la vision et de l'ouïe.
Appareil musculosquelettique: douleurs osseuses, douleurs thoraciques. Une myosite a été signalée chez de rares patients.
Appareil digestif: nausées, vomissements, douleurs abdominales, constipation, diarrhée, diminution de l'appétit, pancréatite.
Troubles métaboliques, hépatiques et rénaux: élévation du taux sérique de triglycérides, de cholestérol, de transaminases (ALAT, ASAT) et de créatinine. Une hypercalcémie a été signalée occasionnellement.
Appareil respiratoire: dyspnée, insuffisance respiratoire, épanchement pleural, syndrome asthmatiforme.
Appareil cardio-vasculaire: arythmies, bouffées vasomotrices, oedème. Quelques cas de thrombose (tant veineuse qu'artérielle) touchant divers sites (accident cérébrovasculaire, infarctus du myocarde, infarctus rénal) ont été signalés (voir sous Précautions).
Hématologie: une thrombocytose a été rapportée dans de rares cas. Une basophilie marquée avec ou sans hyperhistaminémie symptomatique a été signalée dans de rares cas, principalement chez des patients présentant la rare variante de LAP associée à une différenciation basophile.
Autres: une vascularite avec atteinte cutanée prédominante a été signalée dans de rares cas.
Ces effets indésirables ne semblent pas représenter un danger permanent ou irréversible. La décision d'interrompre ou de continuer le traitement doit être fondée sur l'évaluation du bénéfice du traitement par rapport à la sévérité des effets indésirables.
Syndrome des rétinoïdes chez les patients souffrant de LAP : Les signes, symptômes et manifestations de ce syndrome à l'issue potentiellement fatale, de même que sa prévention et son traitement, ont été décrits précédemment (voir sous Précautions).
Tératogénicité: (voir sous Grossesse, allaitement)
Les informations relatives à la tolérance de la trétinoïne chez l'enfant sont limitées. Certains rapports ont fait état d'une toxicité accrue chez des enfants traités par la trétinoïne, en particulier d'une fréquence accrue d'hypertension intracrânienne.

10. INTERACTIONS

L'acide tout-trans rétinoïque étant métabolisé dans le foie par le système enzymatique P450, ses paramètres pharmacocinétiques pourraient être modifiés chez les patients traités simultanément par des médicaments stimulant ou inhibant également ce système. Les substances stimulant généralement les enzymes hépatiques du système P450 sont notamment la rifampicine, les glucocorticoïdes, le phénobarbital et le pentobarbital. Les substances inhibant généralement les enzymes hépatiques du système P450 sont notamment le kétoconazole, la cimétidine, l'érythromycine, le vérapamil, le diltiazem et la ciclosporine. Aucune donnée n'indique que l'administration concomitante de ces substances accroît ou réduit l'efficacité ou la toxicité de l'acide tout-trans rétinoïque. Il n'existe aucune donnée sur une éventuelle interaction d'ordre pharmacocinétique entre l'acide tout-trans rétinoïque et la daunorubicine ou la cytarabine.
Antifibrinolytiques tels que l'acide tranexamique, l'acide aminocaproïque et l'aprotinine: des cas de complications thrombotiques fatales ont été signalés chez de rares patients traités simultanément par l'acide tout-trans rétinoïque et des antifibrinolytiques. La prudence est donc de rigueur lorsque l'acide tout-trans rétinoïque est administré en même temps que de tels agents (voir sous Précautions).
Agents connus pour provoquer une hypertension intracrânienne, telles les tétracyclines: l'acide tout-trans rétinoïque pouvant entraîner une hypertension intracrânienne, ce risque peut être majoré en cas d'administration concomitante avec des agents connus pour provoquer le même effet (voir sous Précautions).
Associations médicamenteuses contre-indiquées (voir sous Contre-indications)
Vitamine A: comme les autres rétinoïdes, l'acide tout-trans rétinoïque ne doit pas être administré en association avec la vitamine A, car les symptômes d'une hypervitaminose A pourraient s'aggraver.

11. SURDOSAGE

En cas de surdosage par l'acide tout-trans rétinoïque, des signes réversibles d'hypervitaminose A (céphalées, nausées, vomissements, symptômes cutanéomuqueuses) peuvent apparaître. La dose recommandée dans la leucémie aigüe promyélocytaire correspond à un quart de la dose maximale tolérée chez les patients présentant une tumeur solide et est inférieure à la dose maximale tolérée chez l'enfant.
En cas de surdosage, il n'existe pas de traitement spécifique; cependant, il est important que le patient soit traité dans un service spécial d'hématologie.

12. STOCKAGE

Flacons: garder les flacons bien fermés; conserver les capsules à l'abri de la lumière; à conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Le médicament ne peut être utilisé que jusqu'à la date indiquée par EXP sur l'emballage extérieur.

13. PRÉSENTATION

Capsules à 10 mg	100

Médicament : tenir hors de portée des enfants

Mise à jour de l'information: août 2013

Fabriqué pour CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Mesekenhagen, Allemagne
par Catalent Germany Eberbach GmbH, Eberbach, Allemagne